

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

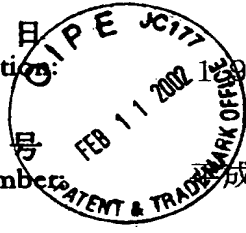
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日
Date of Application: 1999年 6月14日

出 願 番 号
Application Number: 平成11年特許願第166160号

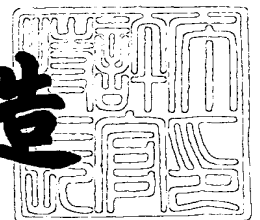
出 願 人
Applicant(s): 三菱ウェルファーマ株式会社



2001年12月 7日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3106273

【書類名】 特許願

【整理番号】 F3210

【提出日】 平成11年 6月14日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D 307/78

C07D 403/12

A61K 31/445

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7 番 2 5 号 吉富製薬株式会社
社 創薬研究所内

【氏名】 西山 朗

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7 番 2 5 号 吉富製薬株式会社
社 創薬研究所内

【氏名】 坊ヶ内 昌宏

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府枚方市招提大谷二丁目 2 5 番 1 号 吉富製薬株式会社
社 創薬研究所内

【氏名】 黒板 孝信

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7 番 2 5 号 吉富製薬株式会社
社 創薬研究所内

【氏名】 美濃口 正典

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7 番 2 5 号 吉富製薬株式会社
社 創薬研究所内

【氏名】 森尾 保徳

【特許出願人】

【識別番号】 000006725

【氏名又は名称】 吉富製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100066304

【弁理士】

【氏名又は名称】 高宮城 勝

【電話番号】 06-6201-1908

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013114

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000146

【ブルーフの要否】 要

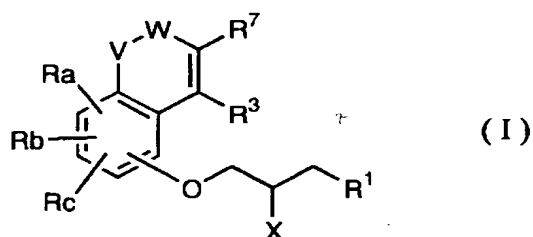
【書類名】 明細書

【発明の名称】 複素芳香環化合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



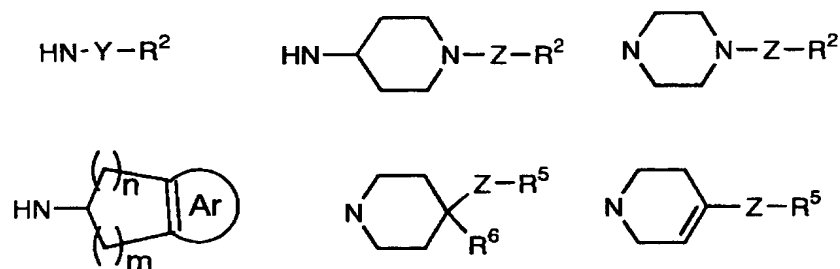
により表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

上記式中、各記号の定義は次の通りである。

Xは、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数 1～8 個のアルコキシ基またはアシルオキシ基を示す。

R^1 は、次の式で表される基を示す。

【化 2】



(式中、Yは、置換基を有していてもよい炭素数 3～8 個のシクロアルキルまたは枝分かれしていてもよい炭素数 1～8 個のアルキレンを示す。

m、nは、それぞれ独立に 0、1 または 2 を示す。

Ar は、置換基を有していてもよいベンゼンまたはナフタレンを示す。

R^2 は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよ

い芳香族複素環基を示す。

R^5 は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。

Zは、存在しないか、または CH_2 を示す。

R^6 は、水素原子、ヒドロキシ基または炭素数1～8個のアルコキシ基を示す。
。)

R^3 は水素原子、炭素数1～18個のアルキル基またはハロゲンを示す。

Vは CH_2 、O、Sまたは $N-R^4$ (式中、 R^4 は水素または炭素数1～18個のアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキルを示す。)を示す。

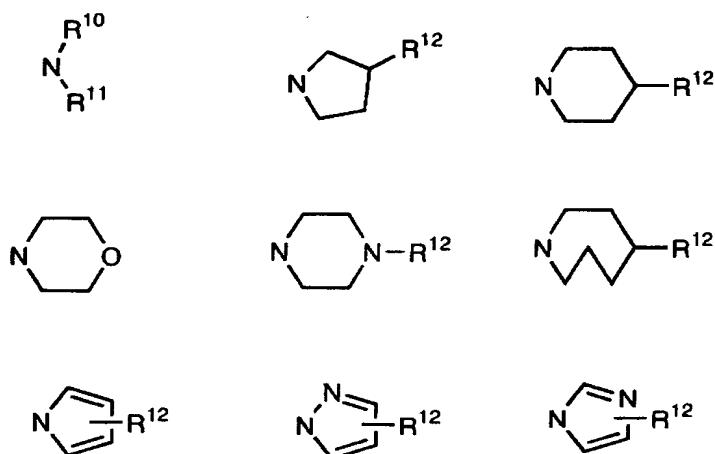
Wは存在しないか、あるいは CH_2 またはCOを示す。

または、VとWは直接結合することなく、V、Wはそれぞれ水素原子を示す。

R^7 は、炭素数1～4個のヒドロキシアルキル基、アシル基、置換基を有してもよい飽和または不飽和の複素環基、置換基を有してもよい縮合複素環基、または式 $-Q-R^9$ を示す。

(式中、QはCO、CS、 CH_2 または SO_2 を示す。 R^9 は、次の式で表される基を示す。)

【化3】



(式中、 R^{10} 、 R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキルを示す。 R^{12} は、水素原子、置換基を有していてもよいアリール基、炭素数1～18個のアルキル基

、炭素数 1～8 個のアルコキシ基またはアシル基を示す。)

R a, R b, R c は同一または異なって、それぞれ水素原子、炭素数 1～18 個のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数 1～8 個のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基またはアミノ基を示す。

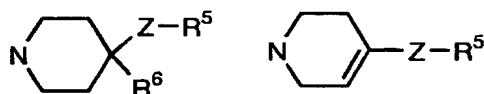
ただし、V と W が直接結合することなく、V, W がそれぞれ水素原子を示す場合、 R^7 は式 $-CO-R^9$ ではない。

【請求項 2】 一般式 (I) において、各記号の定義が次の通りである請求項 1 記載の化合物、その光学活性体およびその医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

X はヒドロキシ基を示す。

R^1 は、次の式で表される基を示す。

【化 4】



(式中、 R^5 は、置換基を有していてもよいフェニル基またはナフチル基を示す。Z は存在しない。 R^6 は水素を示す。)

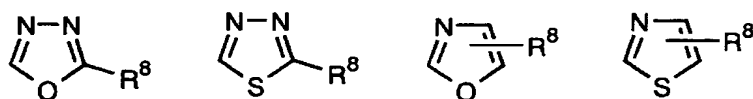
R^3 は水素原子または炭素数 1～4 個のアルキル基を示す。

V は CH_2 、O、S または $N-R^4$ (R^4 は水素または炭素数 1～6 の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキルを示す。) を示す。

W は存在しない。

R^7 は、次の式で表される基を示す。

【化 5】



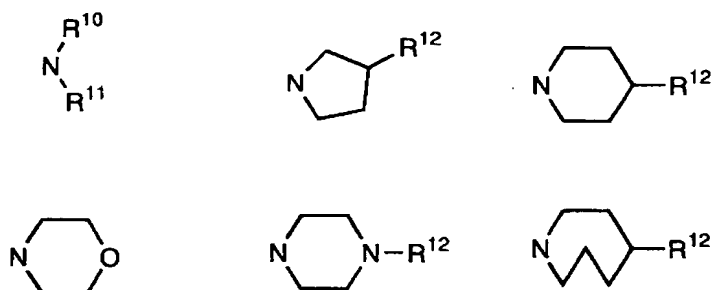
(式中、 R^8 は水素、フェニル基、炭素数 1～4 個のアルキル基または炭素数 1、

～2個のハロゲン化アルキル基を示す。)

または、 R^7 は式 $-CO-R^9$ を示す。

式中、 R^9 は、次の式で表される基を示す。

【化6】



(式中、 R^{10} , R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキルを示す。 R^{12} は、水素原子、置換基を有していてもよいアリール基、炭素数1～18個のアルキル基、炭素数1～8個のアルコキシ基またはアシル基を示す。)

R^a , R^b , R^c はいずれも水素原子を示す。

【請求項3】

- 1- (4- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンゾ (b) フラン-2-イルカルボニル) ピロリジン、
- 4- (4- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンゾ (b) フラン-2-イルカルボニル) モルホリン、
- 4- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) -N, N-ジメチルベンゾ (b) フラン-2-カルボキサミド、
- 1- (4- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンゾ (b) チオフェン-2-イルカルボニル) ピロリジン、
- 4- (4- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンゾ (b) チオフェン-2-イルカルボニル) モルホリン

4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド、

4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド、

4-(7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)モルホリン、

7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジメチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド、

4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド、

4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジメチル-1-メチル-インドール-2-カルボキサミド、

1-(2-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール、

1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール、

1-(2-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール、

1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-ベンゾ(b)フラン-7-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール、

1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドール-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール、

ノ) - 2 - プロパノール、

1 - (2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル - ベンゾ (b) フラン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール、および

1 - (2 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) - ベンゾ (b) フラン - 7 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール

から選ばれる請求項 1 記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

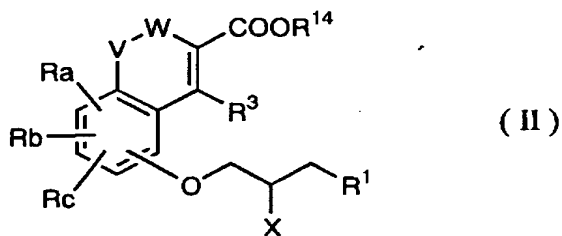
【請求項 4】 請求項 1 記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物からなる医薬。

【請求項 5】 ヒトを含む哺乳動物のうつ症状を改善するうつ病治療薬である請求項 4 記載の医薬。

【請求項 6】 請求項 1 記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物から選択された抗うつ作用を有する化合物と薬学的に許容しうる担体から成る医薬組成物。

【請求項 7】 一般式 (II)

【化 7】



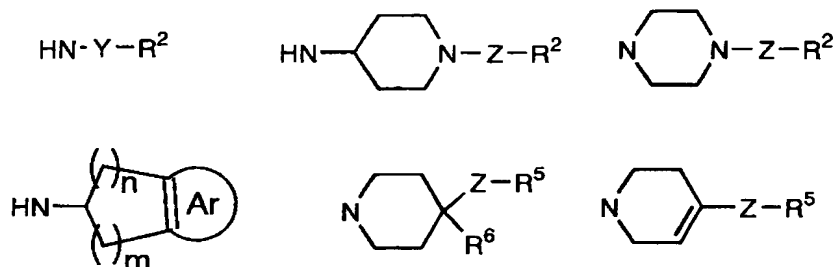
により表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

上記式中、各記号の定義は次の通りである。

X は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 8 個のアルコキシ基またはアシルオキシ基を示す。

R^1 は、次の式で表される基を示す。

【化 8】



(式中、Yは、置換基を有していてもよい炭素数3～8個のシクロアルキルまたは枝分かれしていてもよい炭素数1～8個のアルキレンを示す。

m、nは、それぞれ独立に0、1または2を示す。

Arは、置換基を有していてもよいベンゼンまたはナフタレンを示す。

R^2 は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。

R^5 は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。

Zは、存在しないか、または CH_2 を示す。

R^6 は、水素原子、ヒドロキシ基または炭素数1～8個のアルコキシ基を示す。)

R^3 は水素原子、炭素数1～18個のアルキル基またはハロゲン原子を示す。

Vは CH_2 、O、Sまたは $N-R^4$ (式中、 R^4 は水素または炭素数1～18個のアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキルを示す。)を示す。

Wは存在しないか、あるいは CH_2 またはCOを示す。

または、VとWは直接結合することなく、V、Wはそれぞれ水素原子を示す。

R^{14} は、水素原子または炭素数1～4のアルキルを示す。

Ra, Rb, Rcは同一または異なって、それぞれ水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数1～8個のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基またはアミノ基を示す。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)神経伝達に作用する化合物に関する。詳しくは、本発明は中枢神経系における5-ヒドロキシトリプタミン_{1A}(5-HT_{1A})受容体を選択的なアフィニティーを有し、同時にアンタゴニスト活性を示す化合物であり、かつ5-HTの取込みを阻害する活性を有する医薬として有用な新規なフェノキシプロピルアミン誘導体、および当該化合物を含有するうつ病等の治療薬に関する。5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)は「セロトニン」としても知られている。

【0002】

【従来技術】

5-HT_{1A}受容体に対してアンタゴニスト活性を示し、同時に5-HTの再取り込みを阻害する活性を有する化合物として、たとえば1-(4-インドリルオキシ)-3-(4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ピペリジノ)-2-プロパノール誘導体(EP0722941)、4-(4-フルオロフェニ)-1-(6-メチルアミノインダン-1-イルメチル)ピペリジン誘導体(WO95/33721)、3,6-ジヒドロ-N-メチル-N-(5-クロロ-2-ピリジニル)-4-(1-ナフタレニル)-1-(2H)ピリジンプロパンアミン誘導体(米国特許第5472966)、3-(5-クロロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]チアゾール誘導体(WO97/02269)、S-(-)-N-(2-(3-(2-ナフチル)ピロリジノ)エチル)-N-(2-ピリジル)シクロヘキサンカルボキシアミド誘導体(WO97/40038)、(R)-3-(N-シクロペンチル-N-n-プロピルアミノ)-8-フルオロ-5-N-メチルカルバモイル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン誘導体(WO96/33710)、3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体(WO97/36867)、1-(4-インドリルオキシ)-3-[4-ヒドロキシ-4-(2-ナフチル)ピペリジノ]プロパン-2-オール誘導体(WO97/48698)などが知られている。

【0003】

また、特開昭62-116557号公報には、セロトニン受容体およびムスカリン様アセチルコリン受容体に対する結合能を有し、老年痴呆、アルツハイマー病、脳血管性痴呆などの治療に用いられる2-ヒドロキシ-1-[2-(2-オキソ-4-ピロリジニルメチル)フェノキシ]-3-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル)プロパンなどの置換ベンジルラクタム類が開示されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

様々な中枢神経系疾患、たとえば、うつ病、不安症等には神経伝達物質ノルアドレナリン (NA) および5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT) の障害が原因と考えられる。すなわち、5-HT神経伝達の促進は主としてうつ気分および不安に影響し、一方ノルアドレナリン神経伝達の促進は、うつ状態の患者に起こる遅滞症状に影響するものと思われる。うつ病の処置に最も頻繁に使用されるイミプラミン、デシプラミン等の薬剤は、これらの一方、または両者の神経伝達の改善によって作用するものと考えられている。

5-HTの活性は、多くの異なるタイプの精神障害に関与していると考えられる。さらに、5-HTは様々な状態、たとえば摂食障害、胃腸障害、心脈管系調節および性的行動にも関係づけられてきた。しかしながら、イミプラミン、デシプラミン等の従来の抗うつ薬は、抗うつ効果発現に3~4週間あるいはそれ以上の長い時間が掛かることが欠点であり、臨床上支障をきたしている。

【0005】

これまで、抗うつ薬の効果発現を早めること、あるいは有効率を向上させることを目的に、各種薬剤の併用が検討されてきた (Journal of Clinical Psychiatry, Vol. 57; Supplement 7; pp 25-31)。その中で、選択的セロトニン (5-HT) 再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) に5-HT_{1A}アンタゴニストのピンドロールを併用すると、臨床効果発現は著明に短縮されることが報告された (Journal of

Clinical Psychopharmacology, Vol. 17, No. 6, pp. 446-450)。一方、脳内での5-HT放出量は、SSRI単独ではあまり増加しないが、5-HT_{1A}アンタゴニストを併用すると顕著に増加することが判っている (Neurochemical Research, Vol. 21, No. 5, 1996, pp. 557-562)。この様な中、抗うつ薬の作用発現に関してBlrierとde Montignyによって「5-HT亢進仮説」が提唱された (Trends in Pharmacological Sciences, 1994, vol. 15, pp. 220-226)。5-HT亢進仮説とは、「抗うつ薬の奏効機転は、終末部での5-HT放出亢進にある。」というもので、これまでの抗うつ薬は単回では5-HT放出をむしろ低下させ、連続投与によって初めて5-HT放出増加させ、抗うつ効果が発現される。これらのことから、はじめから脳内の5-HT放出を促進する薬物は、即効性抗うつ薬となり得ることが期待される。すなわち、セロトニン再取込み阻害作用と5-HT_{1A}アンタゴニスト作用を併せ持つ化合物は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬と成りえると考えられる。

【0006】

本発明の目的は、5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT) 受容体のサブグループ、すなわちヒトを含む哺乳動物の中枢神経系における5-HT_{1A}受容体を選択的なアフィニティーを有し、同時にアンタゴニスト活性を示す化合物であり、かつ5-HTの取込みを阻害する活性を有する化合物を見出すことにある。

すなわち、本発明は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬を提供することと、5-HTによって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、脅迫性障害 (OCD)、パニック障害、社会不安障害、季節性感情障害、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害 (PTSD)、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディスオーダー (feeding disorders)、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心脈管系における異常の治療に有用な化合物を提供することを目的としている。

【0007】

【課題を解決するための手段】

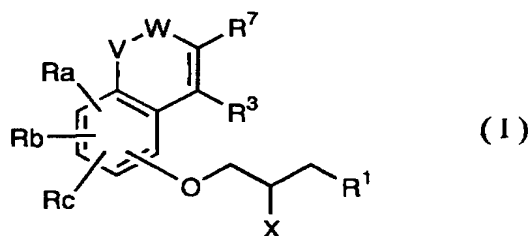
本発明者等は鋭意検討を行った結果、一般式 (I) により表される新規複素芳香環化合物、およびその光学異性体またはその医薬上許容しうる塩がセロトニン再取り込み阻害作用と 5-HT_{1A} アンタゴニスト作用を併せ持ち、上記目的に合致する有用な薬剤となりうることを見出して、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は次の通りである。

1. 一般式 (I)

【0008】

【化9】



【0009】

により表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

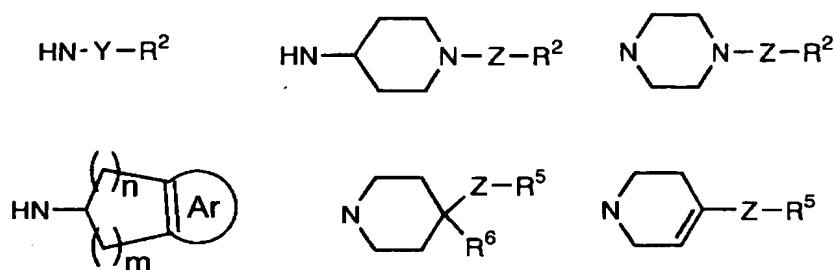
上記式中、各記号の定義は次の通りである。

Xは、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～8個のアルコキシ基またはアシルオキシ基を示す。

R¹ は、次の式で表される基を示す。

【0010】

【化 10】



【0011】

(式中、Yは、置換基を有していてもよい炭素数3～8個のシクロアルキルまたは枝分かれしていてもよい炭素数1～8個のアルキレンを示す。

m、nは、それぞれ独立に0、1または2を示す。

Arは、置換基を有していてもよいベンゼンまたはナフタレンを示す。

R^2 は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族芳香族複素環基を示す。

R^5 は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。

Zは、存在しないか、または CH_2 を示す。

R^6 は、水素原子、ヒドロキシ基または炭素数1～8個のアルコキシ基を示す。)

R^3 は水素原子、炭素数1～18個のアルキル基またはハロゲンを示す。

Vは CH_2 、O、Sまたは $N-R^4$ (式中、 R^4 は水素または炭素数1～18個のアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキルを示す。)を示す。

Wは存在しないか、あるいは CH_2 またはCOを示す。

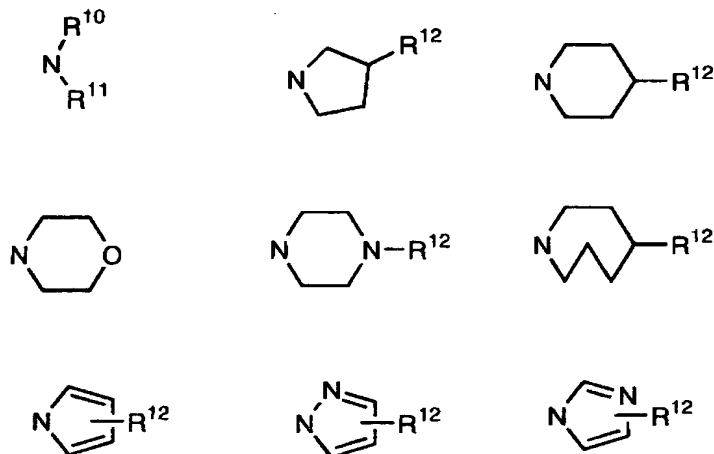
または、VとWは直接結合することなく、V、Wはそれぞれ水素原子を示す。

R^7 は、炭素数1～4個のヒドロキシアルキル基、アシル基、置換基を有していてもよい飽和または不飽和の複素環基、置換基を有していてもよい縮合複素環基または式-Q- R^9 を示す。

(式中、QはCO、CS、 CH_2 または SO_2 を示す。 R^9 は、次の式で表される基を示す。)

【0012】

【化11】



【0013】

(式中、 R^{10} 、 R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキルを示す。 R^{12} は、水素原子、置換基を有していてもよいアリール基、炭素数1～18個のアルキル基、炭素数1～8個のアルコキシ基またはアシル基を示す。)

R^a 、 R^b 、 R^c は同一または異なって、それぞれ水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数1～8個のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基またはアミノ基を示す。

ただし、VとWが直接結合することなく、V、Wがそれぞれ水素原子を示す場合、 R^7 は式 $-CO-R^9$ ではない。

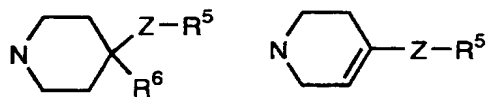
2. 一般式(I)において、各記号の定義が次の通りである前記1記載の化合物、その光学活性体およびその医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

Xはヒドロキシ基を示す。

R^1 は、次の式で表される基を示す。

【0014】

【化 1 2】



【0015】

(式中、 R^5 は、置換基を有していてもよいフェニル基またはナフチル基を示す。 Z は存在しない。 R^6 は水素を示す。)

R^3 は水素原子または炭素数 1～4 個のアルキル基を示す。

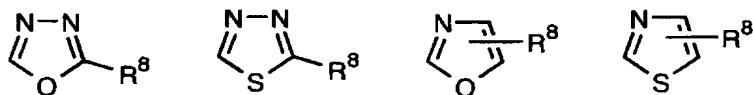
V は CH_2 、 O 、 S または $N-R^4$ (R^4 は水素または炭素数 1～6 の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキルを示す。) を示す。

W は存在しない。

R^7 は、次の式で表される基を示す。

【0016】

【化 1 3】



【0017】

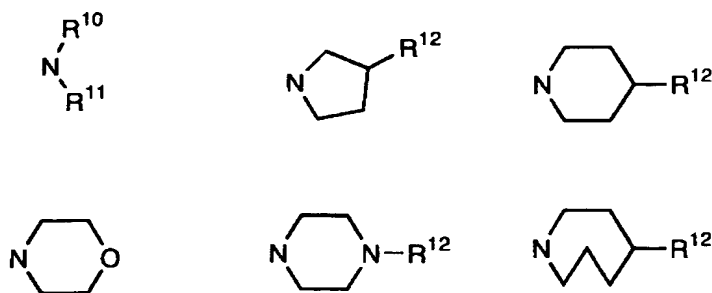
(式中、 R^8 は水素、フェニル基、炭素数 1～4 個のアルキル基または炭素数 1～2 個のハロゲン化アルキル基を示す。)

または、 R^7 は式 $-CO-R^9$ を示す。

式中、 R^9 は、次の式で表される基を示す。

【0018】

【化 14】



【0019】

(式中、 R^{10} 、 R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキルを示す。 R^{12} は、水素原子、置換基を有していてもよいアリール基、炭素数1～18個のアルキル基、炭素数1～8個のアルコキシ基またはアシル基を示す。)

R^a 、 R^b 、 R^c はいずれも水素原子を示す。

【0020】

3. (1) 1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)ピロリジン、

(2) 4-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)モルホリン、

(4) 4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N、N-ジメチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド、

(12) 1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル)ピロリジン、

(13) 4-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル)モ

ルホリン、

(15) 4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフエン-2-カルボキサミド、

(17) 4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフエン-2-カルボキサミド、

(20) 4-(7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)モルホリン、

(21) 7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジメチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド、

(27) 4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド、

(30) 4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジメチル-1-メチル-インドール-2-カルボキサミド、

(35) 1-(2-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール、

(37) 1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール、

(38) 1-(2-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール、

(39) 1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)

ーベンゾ (b) フラン-7-イルオキシ) -3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) -2-プロパノール、

(42) 1-(2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -1H-インドール-4-イルオキシ) -3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) -2-プロパノール、

(44) 1-(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル-ベンゾ (b) フラン-4-イルオキシ) -3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) -2-プロパノール、および

(48) 1-(2-(5-メチルオキサゾール-2-イル) -ベンゾ (b) フラン-7-イルオキシ) -3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) -2-プロパノール

から選ばれる前記 1 記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。上記の番号は実施例番号を示す。

【0021】

4. 前記 1 記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物からなる医薬。

5. ヒトを含む哺乳動物のうつ症状を改善するうつ病治療薬である前記 4 記載の医薬。

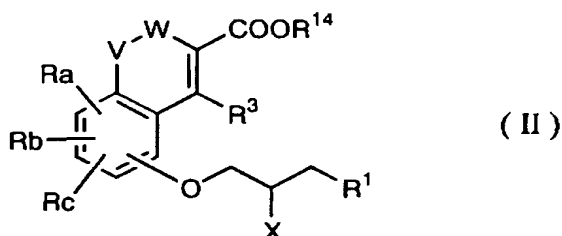
6. 前記 1 記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物から選択された抗うつ作用を有する化合物と薬学的に許容しうる担体から成る医薬組成物。

さらに、本発明は下記の間媒体も提供する。

7. 一般式 (II)

【0022】

【化 15】



【0023】

により表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

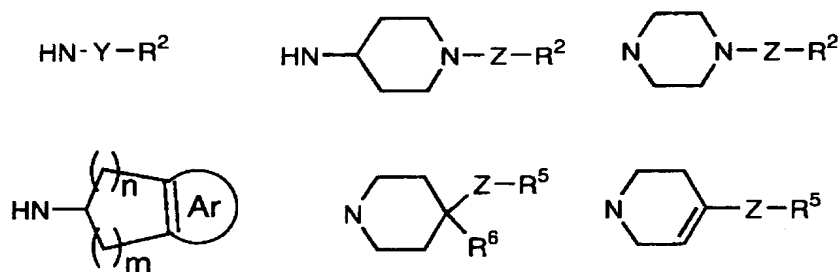
上記式中、各記号の定義は次の通りである。

Xは、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～8個のアルコキシ基またはアシルオキシ基を示す。

R¹ は、次の式で表される基を示す。

【0024】

【化 16】



【0025】

(式中、Yは、置換基を有していてもよい炭素数3～8個のシクロアルキルまたは枝分かれしていてもよい炭素数1～8個のアルキレンを示す。

m、nは、それぞれ独立に0、1または2を示す。

Arは、置換基を有していてもよいベンゼンまたはナフタレンを示す。

R² は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族芳香族複素環基を示す。

R^5 は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族芳香族複素環基を示す。

Z は、存在しないか、または CH_2 を示す。

R^6 は、水素原子、ヒドロキシ基または炭素数 1～8 個のアルコキシ基を示す。
。)

R^3 は水素原子、炭素数 1～18 個のアルキル基またはハロゲン原子を示す。

V は CH_2 、O、S または $N-R^4$ (式中、 R^4 は水素または炭素数 1～18 個のアルキル基または置換基を有していてもよいアルキルを示す。) を示す。

W は存在しないか、あるいは CH_2 または CO を示す。

または、V と W は直接結合することなく、V、W はそれぞれ水素原子を示す。

R^{14} は、水素原子または炭素数 1～4 のアルキルを示す。

R_a 、 R_b 、 R_c は同一または異なって、それぞれ水素原子、炭素数 1～18 個のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数 1～8 個のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基またはアミノ基を示す。

【0026】

【発明の実施の形態】

上記一般式 (I) における各基の具体例は次の通りである。

X におけるアシルオキシ基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイルなどを示す。

R^1 の Y における置換基を有していてもよい炭素数 3～8 個のシクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを示し、置換基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 3 級ブチルなどの炭素数 1～4 個のアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第 3 級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどの炭素数 1～8 個のアルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、水素などを示す。

R^1 の Y における枝分かれしてもよい炭素数 1～8 個のアルキレンとはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレ

ン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2, 2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、3, 3-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、3-エチルトリメチレンなどが挙げられ、エチレン、トリメチレンまたはテトラメチレンが好ましい。

【0027】

R^2 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} における置換基を有していてもよいアリールとは、フェニル、ナフチルなどを示す。 R^5 においては、ナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニルや3, 4-ジメチルフェニルが好ましい。

R^2 、 R^5 における置換基を有していてもよい芳香族芳香族複素環基とはピリジル、フリル、チエニル、ピリミジニル、インドール-2-イル、ベンゾ〔b〕チオフェン-2-イル、ベンゾ〔b〕フラン-2-イル、3, 4-メチレンジオキシフェニルなどを示す。これらの置換基とは、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素など）、ハロアルキル（フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、炭素数1~4個のアルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなど）、炭素数1~8個のアルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなど）、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、炭素数1~4個のモノまたはジアルキルアミノ（メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノなど）、アシル（アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、炭素数2~6個のアルケニル（ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、3-プロペニルなど）、炭素数2~6個のアルキニル（エチニル、1-プロピニル、2-プロピニルなど）、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、C1~C4アルキル-S(O)t-、フェニル-S(O)t-（tは0、1または2を示す。）

カルバモイル、N、N-ジアルキルカルバモイル（N、N-ジメチルカルバモイル、N、N-ジエチルカルバモイル、N、N-ジプロピルカルバモイルなど）から選ばれる1～3個を示す。

【0028】

X、R⁶、R¹²、R_a、R_b、R_cにおける炭素数1～8個のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシを示し、炭素数1～4個のアルコキシ、特にメトキシが好ましい。

R³、R_a、R_b、R_cにおけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、フッ素が好ましい。

R³、R⁴、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R_a、R_b、R_cにおける炭素数1～18個のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどを示し、炭素数1～4個のアルキル、特にメチル、エチルが好ましい。

R⁸における炭素数1～4個のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどを示す。

R⁷、R¹²、R_a、R_b、R_cにおけるアシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ベンゾイルなどを示し、特に炭素数2～3個のアシル基が好ましい。

R⁴、R¹⁰、R¹¹における置換基を有してもよいアラルキルとは、炭素数1～4個のアルキルにフェニル基が置換した基を示し、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、1,1-ジメチル-2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、3-フェニルブチル、2-フェニルブチル、1-フェニルブチルなどを示し、ベンジルが好ましい。これらの置換基としては、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素など）、ハロアルキル（フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、炭素数1～4個のアルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなど）、炭素数1～8個のアルコキシ

(メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなど)、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノなどが含まれる。

R^8 における炭素数1~2個のハロゲン化アルキル基とは、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2-トリフルオロエチルなどを示し、トリクロロメチル、トリフルオロメチルが好ましい。

【0029】

R^7 における炭素数1~4個のヒドロキシアルキルとは、1-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブチルなどを示す。

R^7 における置換基を有してもよい飽和または不飽和の複素環基とは、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1~3個のヘテロ原子を含みうる5~6員の芳香族複素環基、たとえば、フラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、フラザン、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、オキサゾリン、チアゾリン、イミダゾリンなどから誘導される基が挙げられる。これらの置換基としては、置換基を有してもよいアリアル（ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ基、炭素数1~4個のアルキル、炭素数1~4個のアルコキシ基などの置換基を有してもよいフェニルまたはナフチルなど）、炭素数1~18個のアルキル（前記と同義）、炭素数1~2個のハロゲン化アルキル（前記と同義）、炭素数1~8個のアルコキシ（前記と同義）、アシル（前記と同義）などが含まれる。

R^7 における置換基を有してもよい縮合芳香族複素環基とは、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、1, 2-ベンゾイソキサゾール、1, 2-ベンゾイソチアゾール、ベンズイミダゾールなどから誘導される基が挙げられ、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イルが好ましい。これらの置換基としては、ハロゲン（フッ素

、塩素、臭素など)、ハロアルキル(フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど)、炭素数1~4個のアルキル(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなど)、炭素数1~8個のアルコキシ(メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなど)、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノなどが含まれる。

Xとしては、水素原子、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが挙げられ、特にヒドロキシが好ましい。

【0030】

R¹ の具体例としては、

- 1-ベンジルピペリジン-4-イルアミノ、
- 4-フェニルシクロヘキシル-1-イルアミノ、
- インダノン-2-イルアミノ、
- 4-ヒドロキシ-4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ、
- 4-ヒドロキシ-4-(2-ナフチル)ピペリジノ、
- 4-ヒドロキシ-4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピペリジン-1-イル、
- 4-ベンジルピペリジノ、
- 4-(4-フルオロベンジル)ピペリジノ、
- 4-(4-クロロベンジル)ピペリジノ、
- 4-(4-ブロモベンジル)ピペリジノ、
- 4-フェニルピペリジノ、
- 4-(4-フルオロフェニル)ピペリジノ、
- 4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ、
- 4-(4-ブロモフェニル)ピペリジノ、
- 4-(4-メトキシフェニル)ピペリジノ、
- 4-(4-メチルフェニル)ピペリジノ、
- 4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジノ、

- 4-(3-クロロフェニル) ピペリジノ、
- 4-(3-フルオロフェニル) ピペリジノ、
- 4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジノ、
- 4-(3-ブロモフェニル) ピペリジノ、
- 4-(3-メトキシフェニル) ピペリジノ、
- 4-(3-メチルフェニル) ピペリジノ、
- 4-(2-フルオロフェニル) ピペリジノ、

【0031】

- 4-(2-クロロフェニル) ピペリジノ、
- 4-(2-ブロモフェニル) ピペリジノ、
- 4-(2-メチルフェニル) ピペリジノ、
- 4-(2-メトキシフェニル) ピペリジノ、
- 4-(3,4-ジクロロフェニル) ピペリジノ、
- 4-(3,4-ジメチルフェニル) ピペリジノ、
- 4-(3,4-ジメトキシフェニル) ピペリジノ、
- 4-(3,4-メチレンジオキシフェニル) ピペリジノ、
- 4-(2,3-ジメトキシフェニル) ピペリジノ、
- 4-(2,3-ジメチルフェニル) ピペリジノ、
- 4-(2,3-ジクロロフェニル) ピペリジノ、
- 4-(3,5-ジメトキシフェニル) ピペリジノ、
- 4-(3,5-ジメチルフェニル) ピペリジノ、
- 4-(3,5-ジクロロフェニル) ピペリジノ、
- 4-(2,6-ジメトキシフェニル) ピペリジノ、
- 4-(3,4,5-トリメトキシフェニル) ピペリジノ、
- 4-(ナフタレン-1-イル) ピペリジノ、
- 4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ、
- 4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジノ、
- 4-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) ピペリジノ、
- 4-(ベンゾ [b] フラン-2-イル) ピペリジノ、

4 - (インドール-2-イル) ピペリジノ、
 4 - (4-フルオロベンジル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル
 、
 4 - (4-クロロベンジル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、
 4 - (4-ブロモベンジル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、
 4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、
 4 - (4-フルオロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル

【0032】

4 - (4-クロロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、
 4 - (4-ブロモフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、
 4 - (4-メトキシフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル
 、
 4 - (4-メチルフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、
 4 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、
 4 - (3-クロロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、
 4 - (3-フルオロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル
 、
 4 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、
 4 - (3-ブロモフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、
 4 - (3-メトキシフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル
 、
 4 - (3-メチルフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、
 4 - (2-フルオロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル
 、
 4 - (2-クロロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、
 4 - (2-ブロモフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(2-メチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、
4-(2-メトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル

、
4-(3, 4-ジクロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(3, 4-ジメチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

【0033】

4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(2, 3-ジメトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(2, 3-ジメチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(2, 3-ジクロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(3, 5-ジメトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(3, 5-ジメチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(3, 5-ジクロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(2, 6-ジメトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(ナフタレン-1-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル

4 - (ナフタレン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル

4 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

4 - (ベンゾ [b] フラン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

4 - (インドール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル
などが挙げられる。

【0034】

R^1 としては

4 - (ナフタレン - 1 - イル) ピペリジノ、

4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ、

4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル

4 - (ナフタレン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル

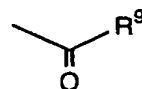
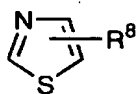
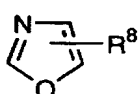
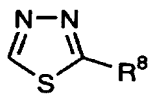
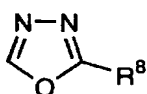
などが特に好ましい。

R^3 としては、水素原子、炭素数 1 ~ 4 個のアルキル (メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど) が好ましく、特に水素原子が好ましい。

R^7 としては、下記式で表される基が好ましい。

【0035】

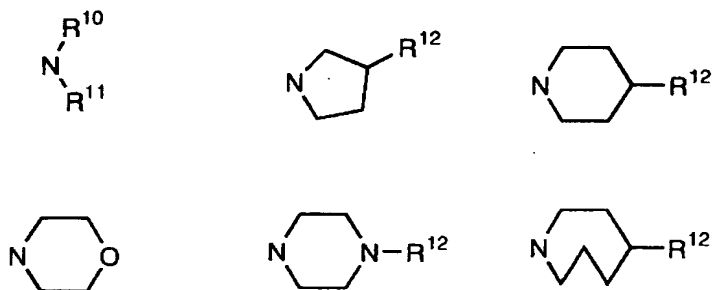
【化 17】



上記式中、 R^9 は、次の式で表される基を示す。

【0036】

【化18】



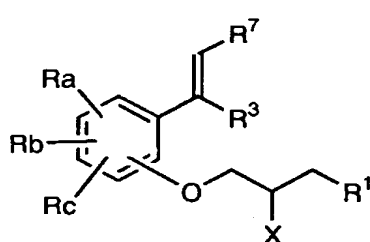
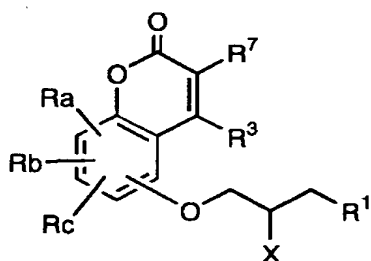
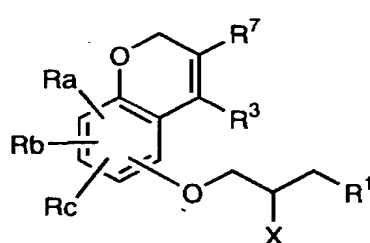
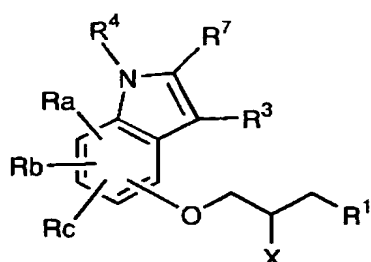
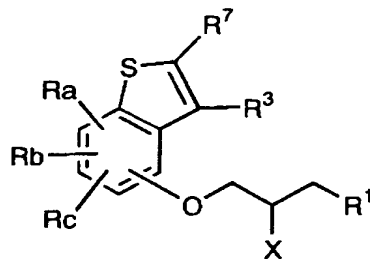
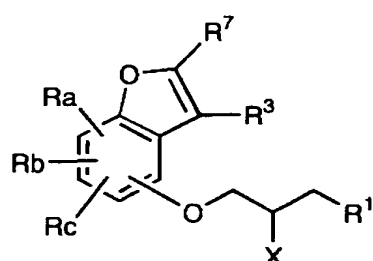
【0037】

R^a 、 R^b 、 R^c としては環上に0～3個存在してもよく、水素原子、フッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、メトキシ、メチレンジオキシ、ヒドロキシ、アセチルなどが挙げられる。

なお、一般式(I)の好ましい態様としては、次式の化合物が挙げられる。

【0038】

【化 19】



【0039】

一般式 (I) の化合物の医薬上許容しうる塩としては無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）または有機酸（酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など）との酸付加塩が挙げられる。

一般式 (I) の化合物およびその医薬上許容しうる塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般式 (I) の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は本発明

に包含される。

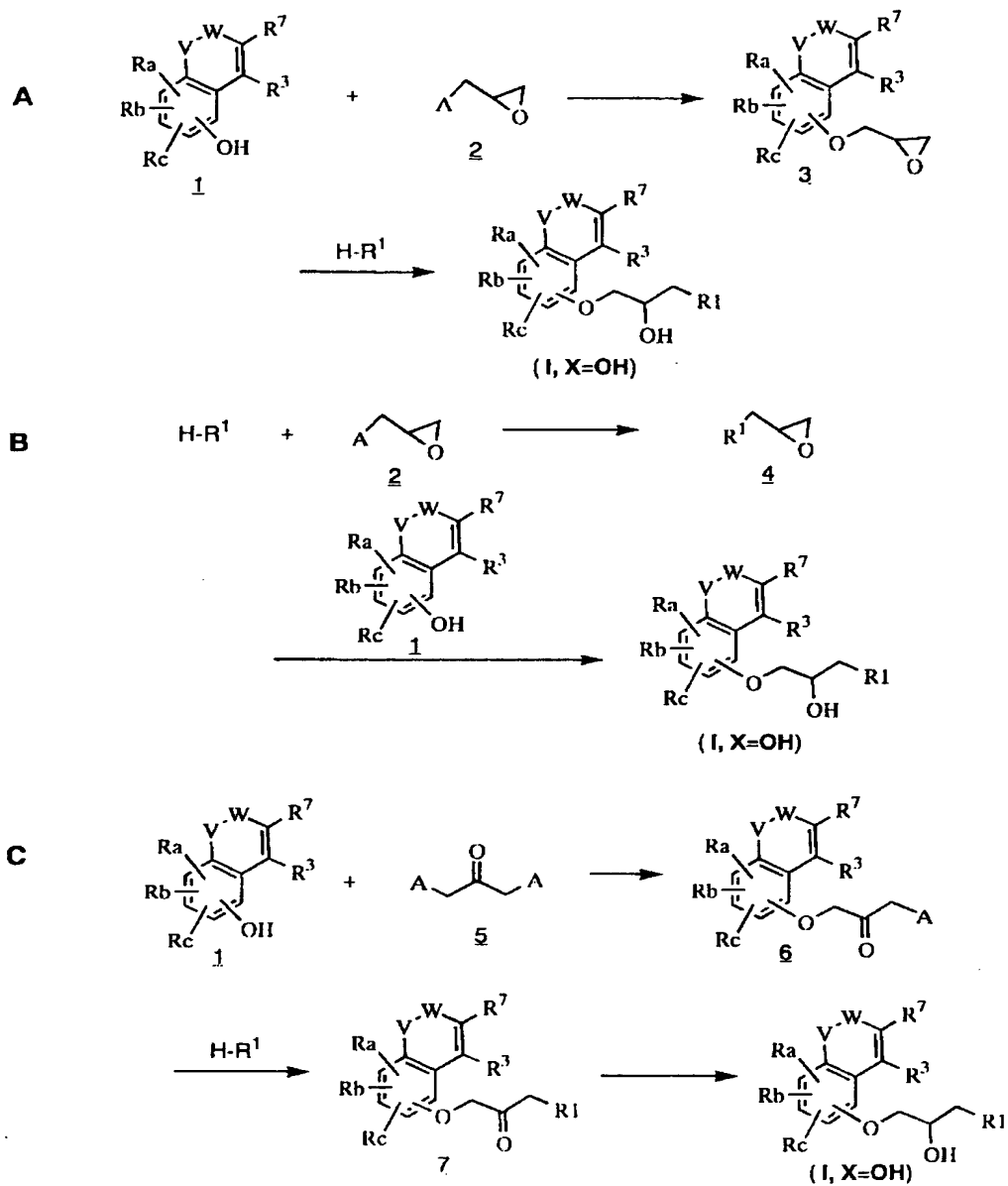
【0040】

一般式 (I) の化合物および一般式 (I) に含まれる本発明化合物、ならびに中間体化合物は以下に示す方法によって合成することができる。なお、下記反応式における各記号は特に示さない限り前記と同義である。

一般式 (I) で表される化合物の一般的な合成法は多数知られており、以下にその代表的な反応式を示す。式中、記号 A は、有機合成でよく知られた脱離基（または離核基）、例えば塩素、臭素、ヨウ素、メシレート、トシレート、ノシレート、トリフレートなどを表す。

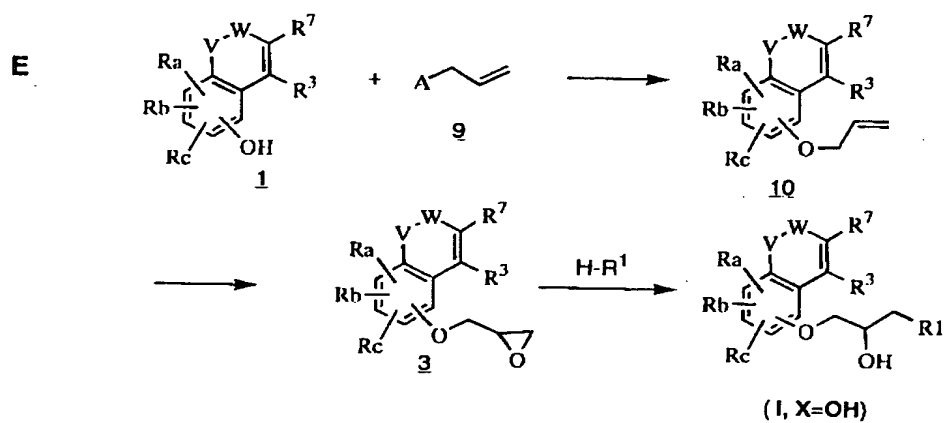
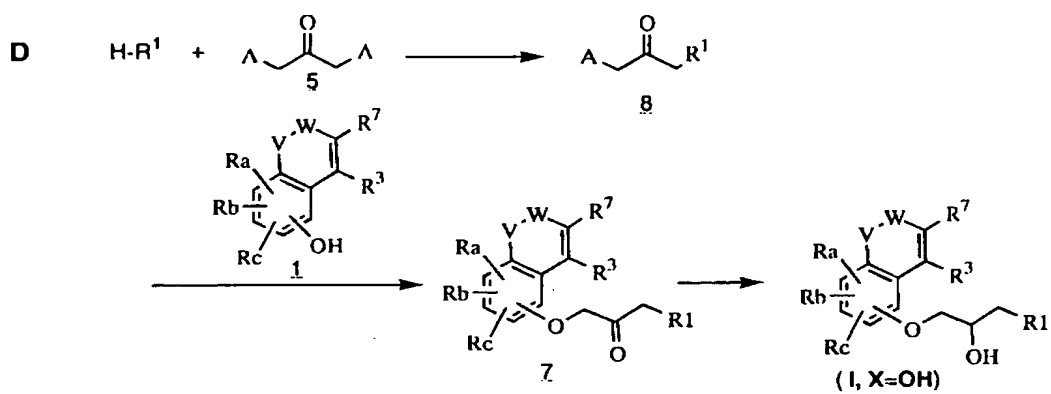
【0041】

【化 20】



【0042】

【化 21】



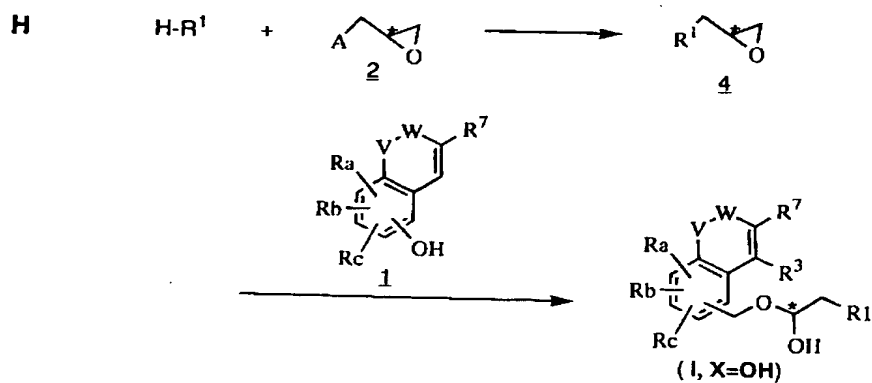
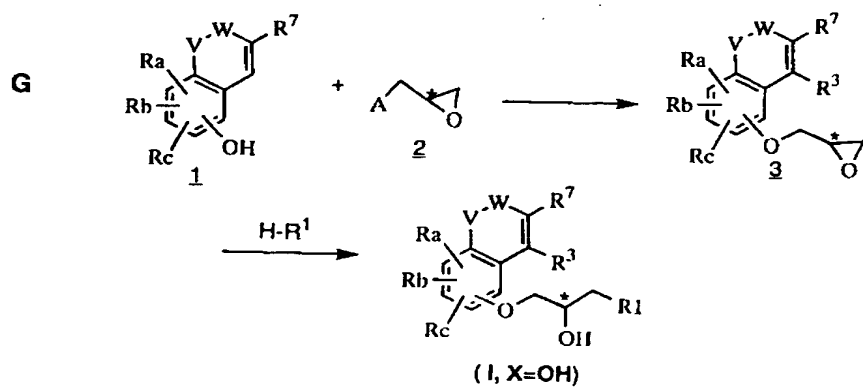
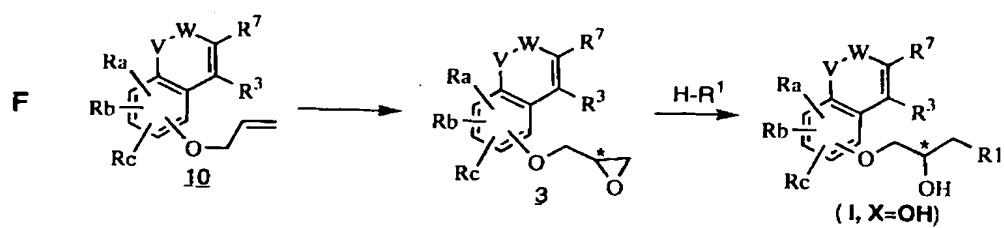
【0043】

フェノール誘導体(1)と、1位に脱離基を有する2,3-エポキシプロパン類(2)との反応に続く、 $H-R^1$ との反応による方法(反応式A)、 $H-R^1$ と、1位に脱離基を有する2,3-エポキシプロパン類(2)との反応に続く、フェノール誘導体(1)との反応による方法(反応式B)、フェノール誘導体(1)と、1,3-位に脱離基を持つ2-プロパノン類(5)との反応の後、 $H-R^1$ との反応を行い、得られる生成物(7)を還元する方法(反応式C)、 $H-R^1$ と1,3-位に脱離基を持つ2-プロパノン類(5)との反応の後、フェノール誘導体(1)との反応を行い、得られる生成物(7)を還元する方法(反応式D)、フェノール誘導体(1)と3-アシルブロマイドのように、3位に脱離基を持つアシル化合物(9)との反応で得られる生成物(10)のエポキシ化を行い、引き続き $H-R^1$ と反応させる方法(反応式E)などがあげられる。しかしながら、一般式(I)の化合物を合成するための方法は、これらに限定されるものではない。

特に、光学活性な一般式(I)の化合物($X=OH$)は、下記の反応式F、G、H、I、J、K、Lのようにして合成することができる。

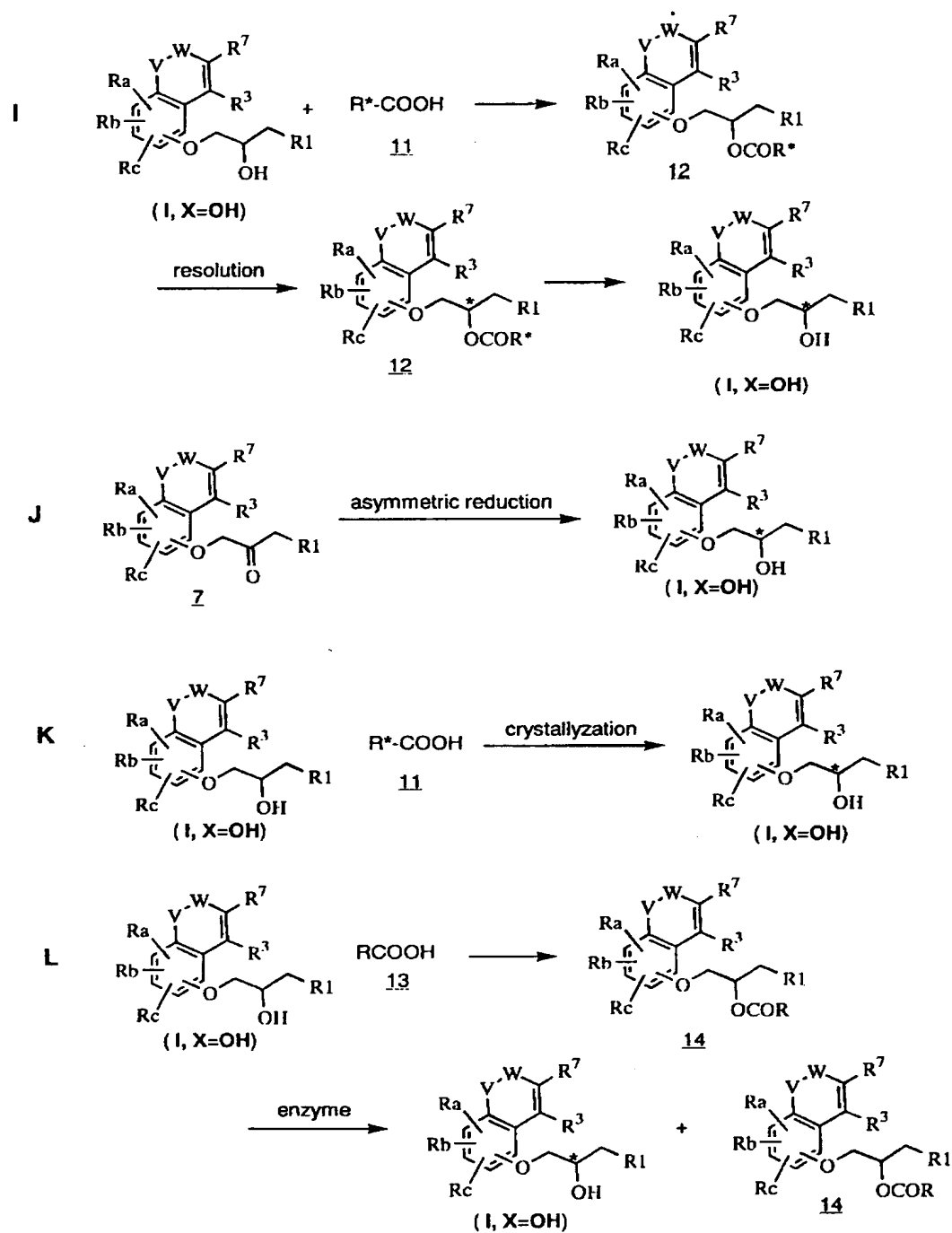
【0044】

【化 2 2】



【0 0 4 5】

【化 23】



【0046】

上記式中、記号 R^* は、光学活性なカルボン酸のカルボキシル基以外の部分を表す。

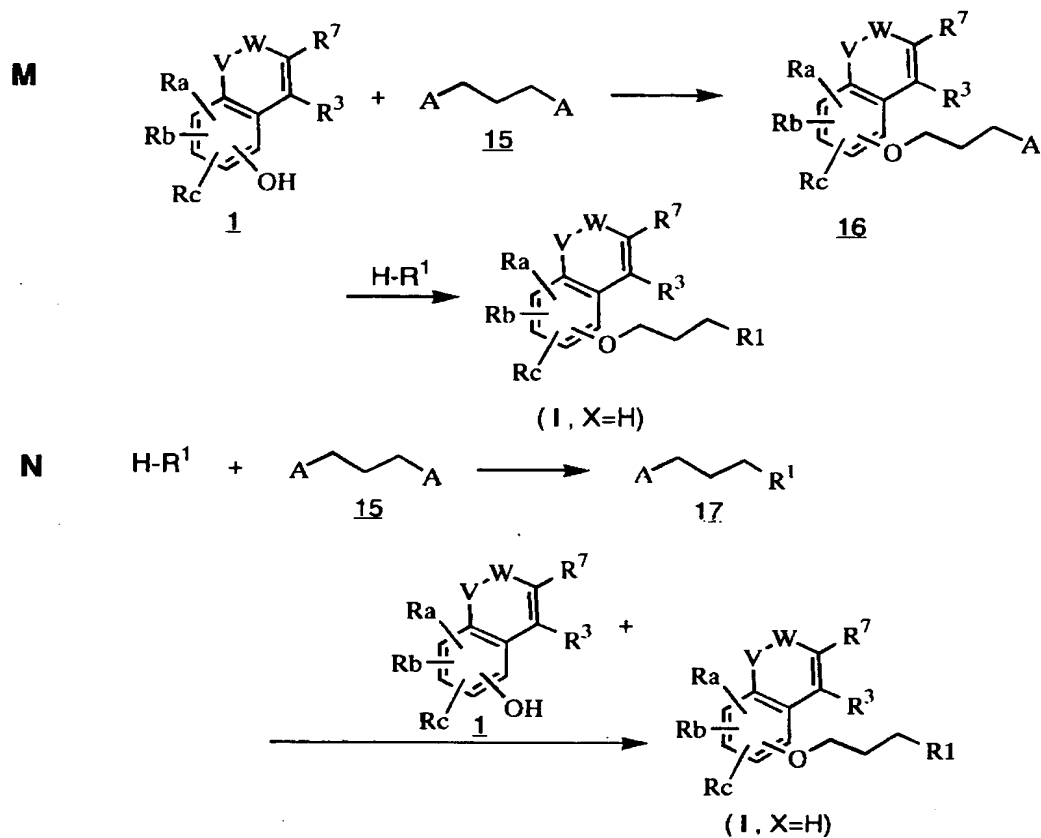
反応式 E で得られる中間体 (10) を光学活性な塩基や不斉リガンドを触媒量

あるいは化学量論量用いて不斉エポキシ化を行い、得られた光学活性な中間体 (3) と $H-R^1$ との反応による方法 (反応式 F)、フェノール誘導体 (1) と、1 位に脱離基を有する光学活性な 2, 3-エポキシプロパン誘導体 (2) との反応の後、 $H-R^1$ と反応させる方法 (反応式 G)、 $H-R^1$ と、光学活性な 1 位に脱離基を有する 2, 3-エポキシプロパン誘導体 (2) との反応の後、フェノール誘導体 (1) と反応させる方法 (反応式 H)、式 (I) で表されるラセミ混合物を、光学活性なカルボン酸 (11) と縮合させ、光学活性なエステル (12) に変換した後、結晶化あるいはカラムクロマトグラフィーなどにより、2 つのジアステレオマーを分割する方法 (反応式 I)、反応式 C および D で得られる中間体 (7) を、キラルなりガンドを用いて不斉還元する方法 (反応式 J)、式 (I) で表されるラセミ混合物と、光学活性なカルボン酸 (11) との間で塩を生成させることにより、結晶性の違いを利用して両異性体を分割する方法 (反応式 K)、式 (I) で表されるラセミ混合物を、カルボン酸と縮合反応により、いったんエステルとした後、酵素を用いてエナンチオ選択的にエステルを加水分解する方法 (反応式 L) などがあげられる。

X が水素原子である一般式 (I) の化合物は、下記反応式 M、N のように合成することができる。

【0047】

【化 24】



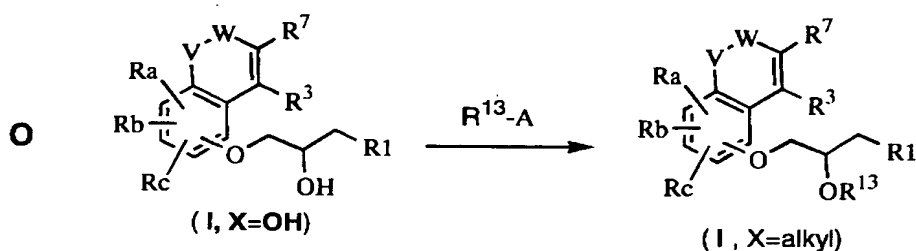
【0048】

フェノール誘導体 (1) と 1、3 位に脱離基あるいは離核基を持つプロパン誘導体 (15) との反応により中間体 (16) を合成し、この中間体 (16) と H-R¹ とを脱酸剤の存在下縮合させる方法 (反応式M) や、H-R¹ と、1、3 位に脱離基あるいは離核基を持つプロパン誘導体 (15) との反応により中間体 (17) を合成し、この中間体 (17) とフェノール誘導体 (1) とを脱酸剤の存在下縮合させる方法 (反応式N) などがあげられる。

一般式 (I) で表される化合物のうち、Xがアルコキシの化合物は、反応式Oのように、X=OHである一般式 (I) の化合物から誘導することができる。

【0049】

【化 25】

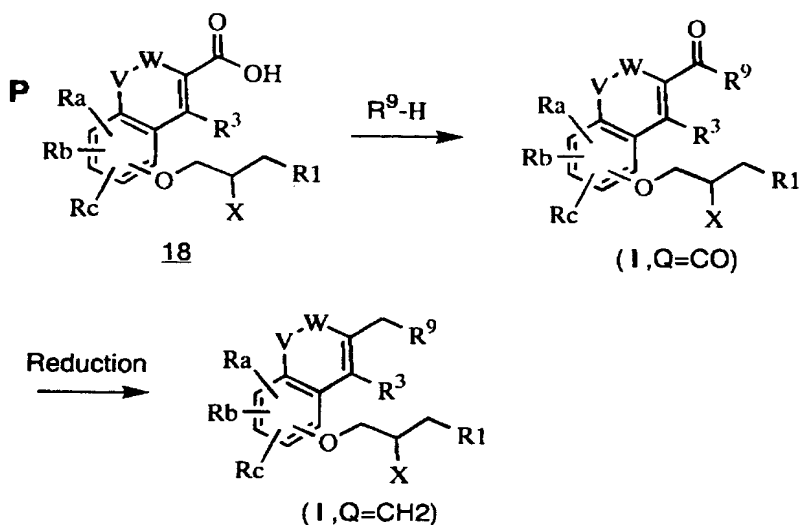


【0050】

記号 R^{13} はアルキル基を示す。X=OHである一般式 (I) の化合物のヒドロキシ基を脱酸剤の存在下、アルキル化することにより、Xがアルコキシ基の化合物を合成することができる (反応式 O)。

また、一般式 (I) で表される化合物のうち、 R^7 の式: $-Q-R^9$ における Q が CO あるいは CH_2 である化合物は、反応式 P のように、カルボン酸誘導体 (18) から誘導することができる。

【化 26】



【0051】

カルボン酸誘導体 (18) をアミド化剤の存在下、 $H-R^9$ を縮合させることにより、アミド体 (Q=CO) を合成することができる。さらに、これを還元反応に付すことにより、アミノ体 (Q=CH₂) を合成することができる (反応式

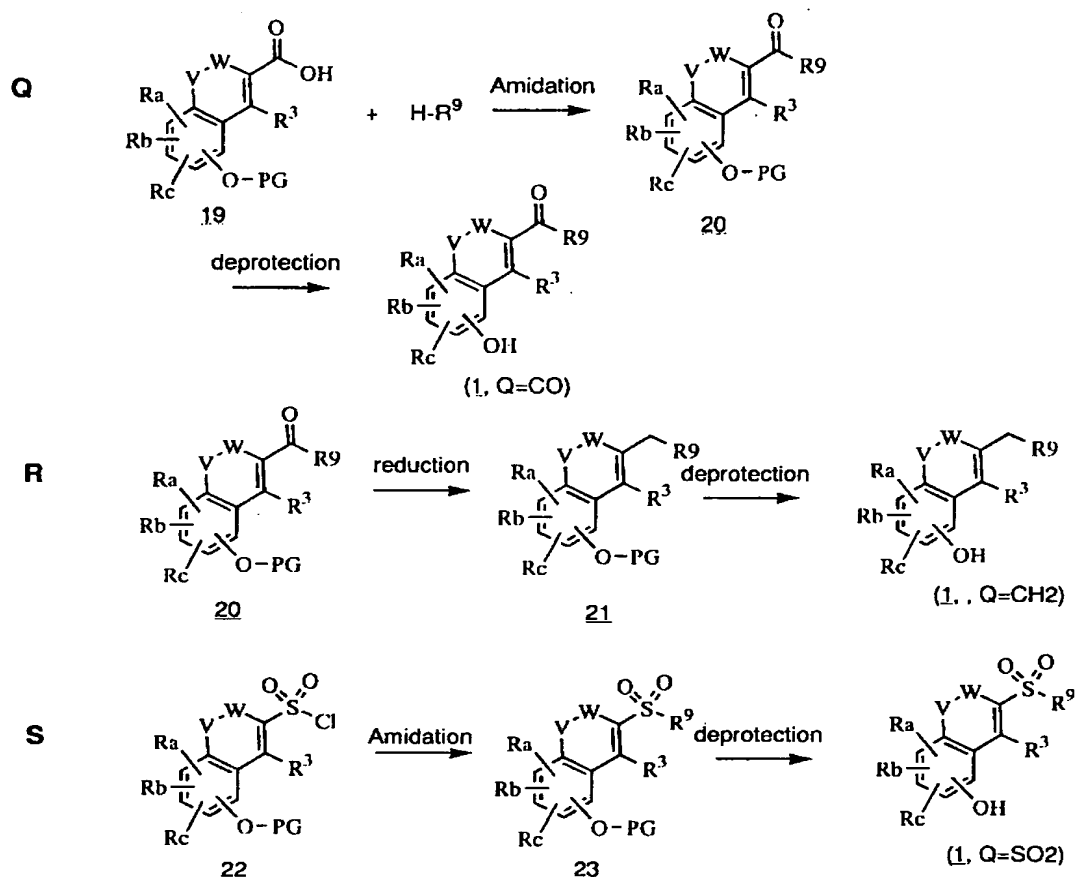
P)。用いるアミド化剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド (DPPA)、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (CDI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (WSC) などがあげられる。また、還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソプロピルアルミニウム、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。

【0052】

反応式 A、B、D、E、G、H、M、N で使用されるフェノール誘導体 (1) の内、 R^7 が式： $-Q-R^9$ で示される化合物は、下記反応式 Q、R、S のように合成することができる。式中、記号 PG は、水素原子あるいは有機合成における脱離容易な保護基、たとえばメチル、エチル、メトキシメチル、エトキシメチル、トリメチルシリル、ベンジル、アセチル、ベンゾイルなどを表す。

【0053】

【化 2 7】



【0 0 5 4】

フェノール誘導体 (1、Q=CO) は、カルボン酸誘導体 (19) に、アミド化剤を用いて R^9 を縮合させ、保護基を脱離することにより合成することができる。アミド化剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド (DPPA)、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (CDI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (WSC) などがあげられる (反応式Q)。

フェノール誘導体 (1、Q=CH₂) は、アミド体 (20) を還元剤により還元した後、保護基を脱離することにより合成することができる。還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソプロピルアルミニウム、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウムなどがあげられる (反応式R)。

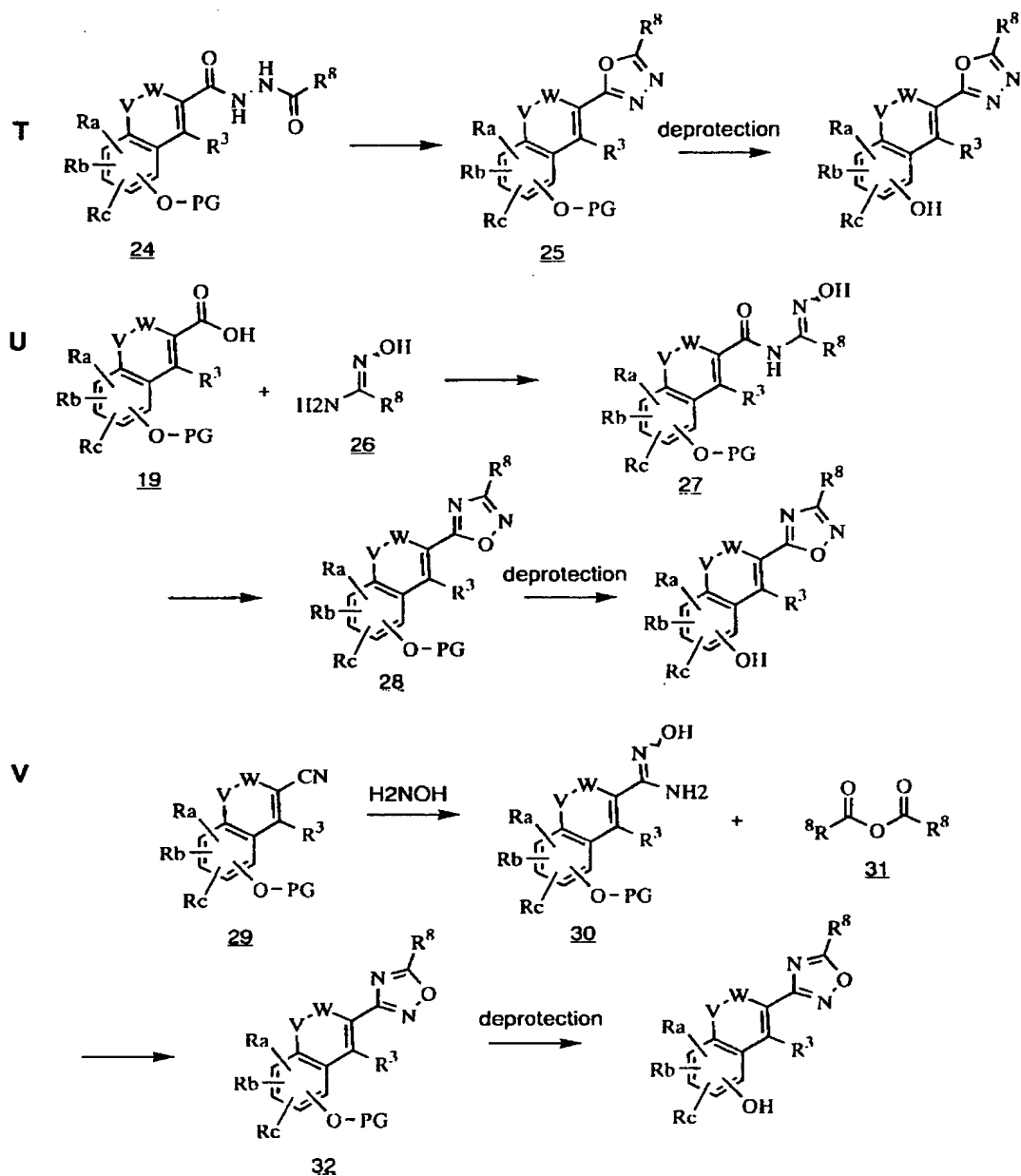
フェノール誘導体 (1、Q=SO₂) は、スルホン酸クロリド誘導体 (22) に $H-R^9$ を脱酸剤を用

いて縮合させ、保護基を脱離することにより合成することができる（反応式 S）

。 反応式 A、B、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O で使用されるフェノール誘導体（1）の内、 R^7 が置換基を有してもよい複素環である化合物の代表例について、以下にその一般的な合成法として、反応式 T、U、V、W、X、Y、Z を示す。

【0055】

【化 28】



【0056】

反応式Tのような1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体は、ジアシルヒドラジン誘導体(24)を脱水剤により環化させる方法、あるいはアゾ化合物、トリフェニルホスフィンを用いた脱酸剤存在下反応させ、脱保護する方法により合成できる。脱水剤としては、ポリリン酸、五塩化リン、三塩化リン、硫酸、オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化オキザリル等があげられる。アゾ化合物としてはジエチル

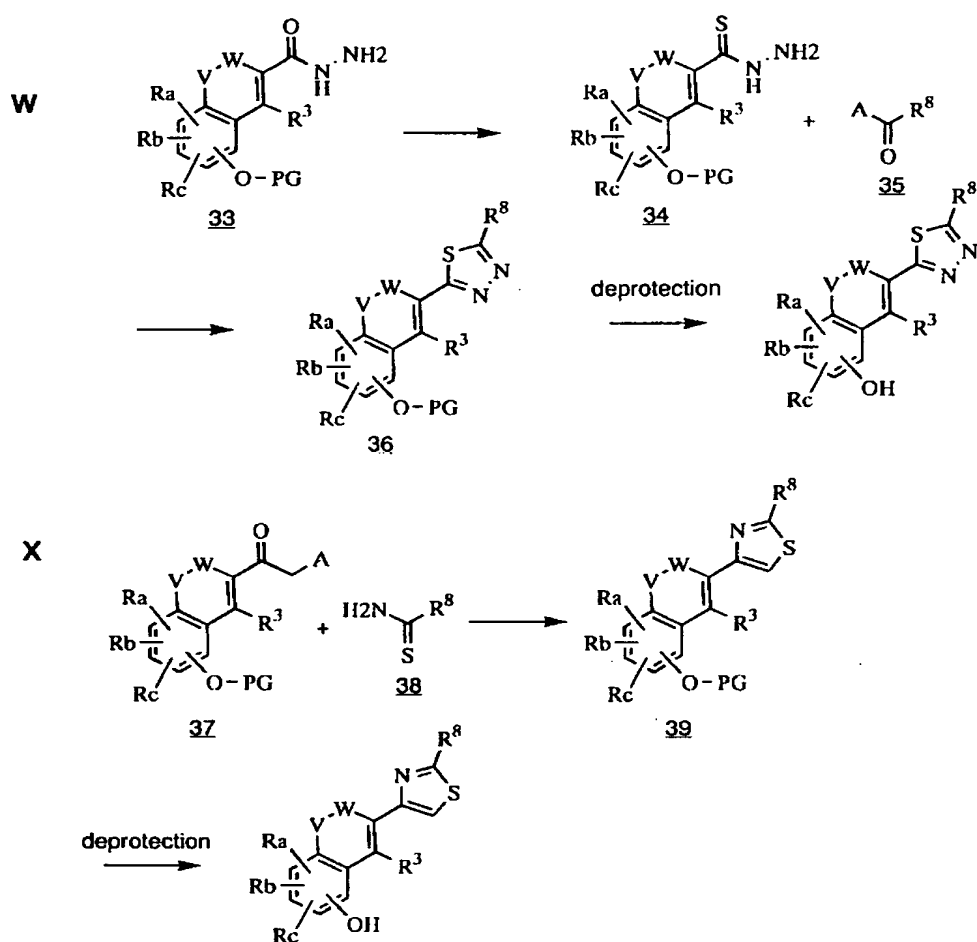
アゾジカルボキシレート (DEAD)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD) などがあげられる。

反応式Uのような1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体は、カルボン酸誘導体 (19) とヒドロキシイミノ体 (26) をアミド化剤を用い縮合させ、化合物 (27) とした後、脱水剤を用いるかあるいは加熱脱水により環化反応を行い、脱保護することにより合成できる。脱水剤としては、ポリリン酸、五塩化リン、三塩化リン、硫酸、オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化オキザリルなどがあげられる。

反応式Vのような1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体は、ニトリル誘導体 (29) とヒドロキシルアミンを縮合させ化合物 (30) とした後、酸無水物 (32) を加え、加熱脱水により環化反応を行い、脱保護する方法により合成できる。

【0057】

【化 2 9】

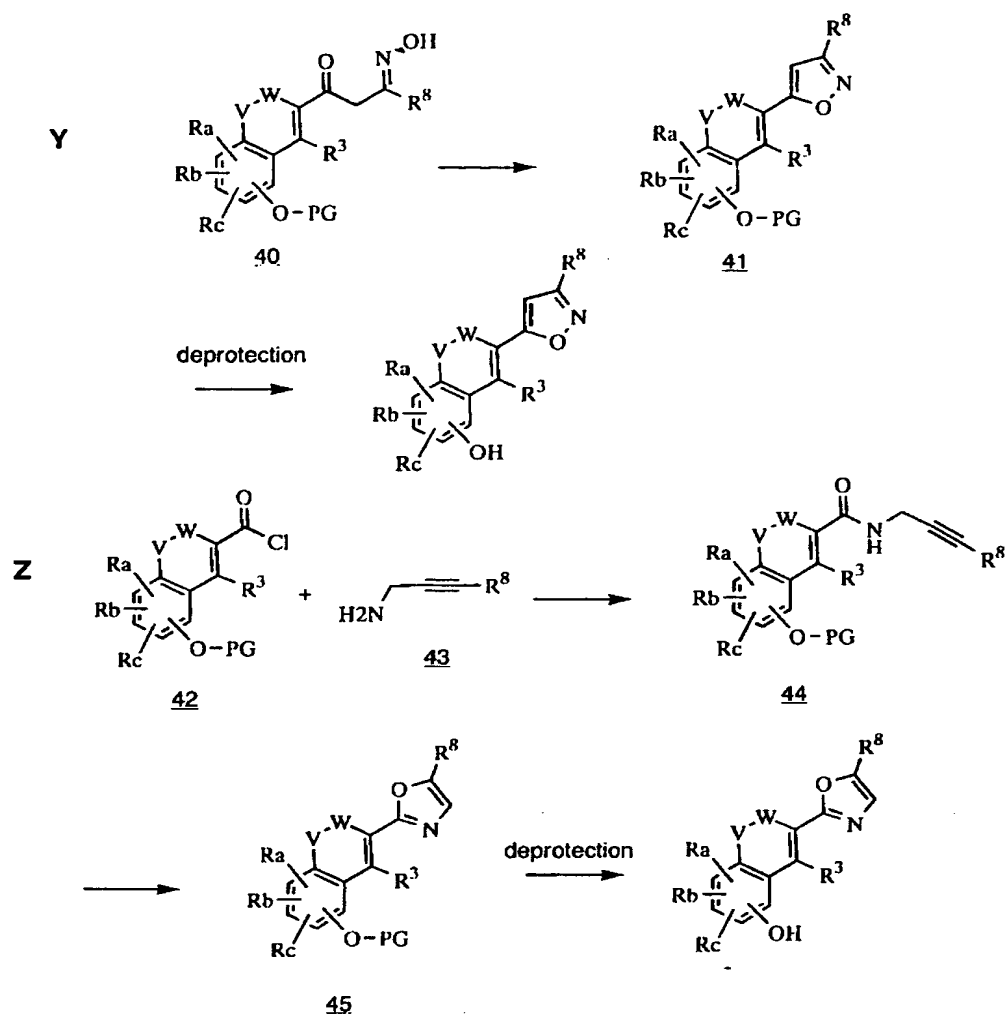


【0 0 5 8】

反応式Wのような1, 3, 4-チアジアゾール誘導体は、ヒドラゾン体(33)を硫化剤でチオン化し、化合物(34)とした後、化合物(35)と加熱環化させ脱保護することにより合成できる。硫化剤としては、ローソン試薬、五硫化ニリンなどがあげられる。反応式Xの様なチアゾール誘導体は、化合物(37)とチオアミド化合物(38)を加熱環化し、脱保護することにより合成できる。

【0 0 5 9】

【化 30】



【0060】

反応式Yのようなイソキサゾール誘導体は、ヒドロキシイミノ体(40)を、脱水剤を用いるかあるいは加熱脱水反応により環化反応を行い、脱保護する方法により合成できる。脱水剤としては、ポリリン酸、五塩化リン、三塩化リン、硫酸、オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化オキザリルなどがあげられる。反応式Zのようなオキサゾール誘導体は、酸ハロゲン化化合物(42)とアセチレン化合物(43)を縮合させ化合物(45)とした後、酢酸水銀(II)を用い加熱環化し、脱保護することにより合成できる。

【0061】

上記のようにして得られる一般式(I)の化合物は、5-HT_{1A}受容体に対し

高い親和性を有し、且つ 5-HT 再取り込みの強い阻害作用も併せ持つことから、セロトニン作動性の神経伝達の機能障害に伴う疾病に対する有効な薬剤となりうる。

すなわち、本発明化合物は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬として有用であり、また 5-HT によって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、脅迫性障害 (OCD)、パニック障害、社会不安障害、季節性感情障害、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害 (PTSD)、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディスオーダー (feeding disorders)、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心脈管系における異常、ドラッグの濫用等、ヒトを含む哺乳類の治療においても有用である。

本発明の化合物を医薬として用いる場合、哺乳類へ、薬学上許容される量の一般式 (I) の化合物又は薬学上許容されるその酸付加塩を全身投与することを含む。投与量は、各ケースに於いて、注意深く調整しなければならない、かつ年齢、体重、及び被検体の状態、投与ルート及び病気の性質及び重さを考慮して、一般に、非経口投与の場合には 1 日の投与量は、0.01~100 mg/kg、好ましくは 0.1~1 mg/kg であり、経口投与の場合には 0.5~10 mg/kg、好ましくは 1~5 mg/kg である。投与は、経口、直腸及び非経口（例として、筋肉、静脈内、経皮及び皮下が挙げられる）投与を含む。

【0062】

本発明の化合物は、抗うつの目的で、単一の治療剤として、または他の治療剤との混合物として投与されても良い。治療上、これらは一般に、一般式 (I) の化合物の抗うつ量又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体からなる薬学的な組成物として与えられる。ユニット投与量あたり、約 1~500 mg の活性成分を与える薬学的な組成物が望ましく、従来からの方法により、錠剤、ロゼンジ（舐剤）、カプセル、粉末、水性または油性懸濁液、シロップ、エリキシル、及び水溶液として調製される。使用する薬学的な組成物の性質は、当然、目的の投与ルートに依る。例えば、経口組成物は、錠剤またはカプセルでもよく、結合剤（でんぷん等）及び湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム等）のような

従来の賦形剤を含有していても良い。従来の薬学的なビヒクルを含む本化合物の溶液または懸濁液を、静脈注射用の水溶液又は筋肉注射用の油性懸濁液のような、非経口投与用に用いても良い。

【0063】

【実施例】

以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例、実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

【0064】

原料合成例 1

(S)-1-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)
ピロリジン

(S)-1-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)ピロリジン 1.3 g の DMF 溶液 30 ml に炭酸カリウム 2.2 g 及び (S)-グリシジルノシレート 1.7 g を加え、室温にて 10 時間攪拌し、水中に注いだ。酢酸エチルにて抽出後、油層を水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製したところ表題化合物 1.2 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 1.93 (pent h, $J=6.4, 2\text{H}$)、2.00 (pent h, $J=6.4, 2\text{H}$)、2.79 (dd, $J=4.9, 2.9, 1\text{H}$)、2.93 (t, $J=4.9, 1\text{H}$)、3.38-3.43 (m, 1H)、3.69 (t, $J=6.8, 2\text{H}$)、3.92 (t, $J=6.8, 2\text{H}$)、4.08 (dd, $J=11.2, 5.8, 1\text{H}$)、4.36 (dd, $J=11.2, 3.0, 1\text{H}$)、6.00 (d, 8.3, 1H)、7.15 (d, $J=8.3, 1\text{H}$)、7.28 (t, $J=8.3, 1\text{H}$)、7.47 (s, 1H)

【0065】

原料合成例 2

(S)-4-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)
モルホリン

水素化ナトリウム 0.52 g の DMF 懸濁液 30 ml に反応温 4°C で 4-

4-ヒドロキシベンゾ (b) フラン-2-イル) モルホリンのDMF溶液液 30 ml を10分間かけて滴下し、30分間攪拌した。これに (S) -グリシジルノシレート 3.4 g のDMF溶液液 10 ml を加え30分間攪拌し、水中に注いだ。酢酸エチルにて抽出後、油層を水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製したところ表題化合物 1.3 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 2.81 (dd, $J=4.9, 2.4$, 1H)、2.96 (t, $J=4.9$, 1H)、3.42-3.44 (m, 1H)、3.78-4.07 (m, 8H)、4.09 (dd, $J=10.8, 5.9$, 1H)、4.40 (dd, $J=10.8, 3.0$, 1H)、6.69 (d, $J=8.3$, 1H)、7.16 (d, 8.3, 1H)、7.32 (t, $J=8.3$, 1H)、7.44 (s, 1H)

【0066】

原料合成例 3

(S) -4-グリシジルオキシベンゾ (b) フラン-2-カルボン酸メチルエステル

4-ヒドロキシベンゾ (b) フラン-2-カルボン酸メチルエステル 3.6 g のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 溶液 60 ml に (S) -グリシジルノシレート 5.1 g 及び炭酸カリウム 6.5 g を加え室温にて8時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮したところ表題化合物 4.1 g を黄色結晶化合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 2.82 (dd, $J=4.9, 3.0$, 1H)、2.96 (t, $J=4.9$, 1H)、3.41-3.45 (m, 1H)、3.97 (s, 3H)、4.09 (dd, $J=10.8, 5.9$, 1H)、4.40 (dd, $J=10.8, 3.0$, 1H)、6.69 (d, $J=8.3$, 1H)、7.22 (d, $J=8.3$, 1H)、7.36 (t, $J=8.3$, 1H)、7.68 (s, 1H)

【0067】

原料合成例 4

4-(8-メトキシ-2H-クロメン-3-イルカルボニル) モルホリン

8-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 10.0 g の DMF 溶液 200 ml に トリエチルアミン 8.6 ml 及び シアノリン酸ジエチル 10.0 ml を加え室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液を水中にあげ、酢酸エチルにて抽出した。油層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／酢酸エチル）にて精製したところ表題化合物 3.5 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.69-3.78 (m, 8H)、4.94 (s, 2H)、6.60 (s, 1H)、6.71 (d, $J=5.2, 1\text{H}$) 6.87-6.90 (m, 2H)

【0068】

原料合成例 5

4-(8-ヒドロキシ-2H-クロメン-3-イルカルボニル) モルホリン

4-(8-メトキシ-2H-クロメン-3-イルカルボニル) モルホリン 3.5 g の塩化メチレン溶液 70 ml に -78°C で三臭化ホウ素 9.5 g を滴下した。反応温度を室温とし、2 時間攪拌した。反応溶液を水にあげ 1 時間攪拌の後、油層を分取し水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 3.3 g を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.69-3.73 (brs, 8H)、4.95 (s, 2H)、5.83 (brs, 1H)、6.61 (s, 1H)、6.65 (d, $J=7.3, 1\text{H}$) 6.83 (t, $J=7.3, 1\text{H}$)、7.89 (d, $J=7.3, 1\text{H}$)

【0069】

原料合成例 6

(S)-4-(8-グリシジルオキシ-2H-クロメン-3-イルカルボニル) モルホリン

4-(8-ヒドロキシ-2H-クロメン-3-イルカルボニル) モルホリン 3.3 g 炭酸カリウム 3.5 g 及び (S)-グリシジルノシレート 3.3 g を用い原料合成例 1 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 3.1 g を褐色油状

物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.74 (dd, $J=4.9, 2.4$, 1H)、2.91 (t, $J=4.9$, 1H) 3.37-3.39 (m, 1H)、3.69-3.73 (brs, 8H)、4.03 (dd, $J=11.7, 5.8$, 1H)、4.11-4.13 (m, 1H)、4.28 (dd, $J=11.7, 3.4$, 1H)、4.94 (s, 2H) 6.60 (s, 1H)、6.75 (d, $J=7.3$, 1H)、6.87 (t, $J=7.3$, 1H)、6.91 (d, $J=7.3$, 1H)

【0070】

原料合成例 7

8-メトキシ-N, N-ジメチル-2H-クロメン-3-カルボキサミド

8-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 8.0 g、トリエチルアミン 14.0 ml 及びシアノリン酸ジエチル 8.2 ml を用い原料合成例 4 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 3.2 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.83 (s, 6H)、4.84 (s, 2H)、6.45 (d, $J=8.3$, 1H)、6.50 (d, $J=8.3$, 1H)、6.99 (s, 1H)、7.13 (t, $J=8.3$, 2H)

【0071】

原料合成例 8

(S)-8-グリシジルオキシ-N, N-ジメチル-2H-クロメン-3-カルボキサミド

8-メトキシ-N, N-ジメチル-2H-クロメン-3-カルボキサミド 3.2 g 及び三臭化ホウ素 11.0 g を用い原料合成例 5 と同様の反応操作を行うことにより褐色油状物 3.0 g を得た。この褐色油状物の DMF 溶液 50 ml に炭酸カリウム 3.8 g 及び (S)-グリシジルノシレート 3.8 g を加え、室温にて 10 時間攪拌し、水中に注いだ。酢酸エチルにて抽出後、油層を水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製したところ表題化合物 3.2 g を黄色結晶として得た。融点 115-117°C

【0072】

原料合成例 9

4-ベンジルオキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

4-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 12.0 g の DMF 溶液 100 ml に水素化ナトリウム 1.6 g を加え、室温で 10 分間攪拌した。この反応溶液にヨウ化メチル 2.2 g を加え、更に 1 時間攪拌した。反応溶液を水中にあげ酢酸エチルにて抽出した。油層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去したところ、表題化合物 13.2 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (t, $J=6.9$, 3H)、4.06 (s, 3H)、4.35 (q, $J=6.9$, 2H)、5.22 (s, 2H) 6.66 (d, $J=7.8$, 1H)、6.98 (t, $J=7.8$, 1H)、7.40 (t, $J=7.4$, 1H)、7.45-7.51 (m, 6H)

【0073】

原料合成例 10

4-ヒドロキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

4-ベンジルオキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 13.0 g のエタノール溶液 200 ml に 10% パラジウム-炭素 1.3 g を加え、水素気流下室温で 8 時間攪拌した。パラジウム-炭素をセライトで濾別後反応溶液を減圧濃縮することにより表題化合物 8.0 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (t, $J=6.9$, 3H)、4.05 (s, 3H)、4.37 (q, $J=6.9$, 2H)、6.52 (d, $J=7.8$, 1H)、6.95 (t, $J=7.8$, 1H)、7.19 (t, $J=7.4$, 1H)、7.41 (s, 1H)

【0074】

原料合成例 11

4-ベンジルオキシ-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

4-ベンジルオキシ-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 10.0 g、水素化ナトリウム 1.6 g 及びヨウ化イソブチル 3.3 ml を用い、原料合成例 9 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 6.0 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (d, $J=6.3$, 6H)、1.39 (t, $J=7.3$, 3H)、2.22 (pent h, $J=6.3$, 1H)、4.25-4.42 (m, 2H)、4.35 (q, $J=7.3$, 1H)、5.21 (s, 2H)、6.54 (d, $J=7.8$, 1H)、7.00 (d, $J=7.8$, 1H)、7.20 (t, $J=7.8$, 1H)、7.33-7.1 (m, 5H)

【0075】

原料合成例 12

4-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

4-ベンジルオキシ-1-(1-メチルエチル)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 6.0 g 及び 10%パラジウム-炭素 0.6 g を用い、原料合成例 10 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (d, $J=6.3$, 6H)、1.40 (t, $J=7.3$, 3H)、2.21 (pent h, $J=6.3$, 1H)、2.5-4.42 (m, 2H)、4.35 (q, $J=7.3$, 1H)、6.49 (d, $J=7.8$, 1H)、6.96 (d, $J=7.8$, 1H)、7.16 (t, $J=7.8$, 1H)、7.42 (s, 1H)

【0076】

原料合成例 13

3-クロロ-6-メトキシ-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド

J. Med. Chem. 1992, 35, 958-965 に記載の方法に従い、4-メトキシ桂皮酸 10.0 g と塩化チオニル 15 ml から合成した 3-クロロ-6-メトキシベンゾ(b)チオフェン-2-カルボン酸 7.0 g の内 3.

0 g を、THF 中、ジメチルアミン塩酸塩及びトリエチルアミンと反応させることにより表題化合物 1.9 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.09 (bs, 3H)、3.12 (bs, 3H)、3.89 (s, 3H)、7.10 (d, 1H, $J=8.8$)、7.26 (s, 1H)、7.71 (d, 1H, $J=8.8$)

【0077】

原料合成例 14

(S)-3-クロロ-6-グリシジルオキシ-N, N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド

3-クロロ-6-メトキシ-N, N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド 1.9 g を塩化メチレン 100 ml に溶かし -78℃ に冷却した。三臭化ホウ素 4 ml を滴下し、室温まで温度が上昇した後、水中にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去することで表題化合物 2.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.80 (dd, 1H, $J=4.8, 2.9$)、2.95 (t, 1H, $J=4.8$)、3.11 (bs, 3H)、3.17 (bs, 3H)、3.41 (m, 1H)、4.00 (dd, 1H, 5.9, 10.8)、4.35 (dd, 1H, $J=3.0, 11.5$)、7.13 (dd, 1H, $J=2.5, 8.7$)、7.26 (s, 1H)、7.72 (d, 1H, $J=8.8$)

【0078】

原料合成例 15

4-メトキシメチルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-カルボン酸

4-メトキシメチルオキシベンゾ(b)チオフェン 83 g と THF 700 ml に溶解し、-78℃ に冷却した。この温度で n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (363 ml) を滴下し、0℃ まで温度を上げた後、再び -35℃ に冷却した。炭酸ガスをバブリングし、反応終了後水にあげ、氷の存在下塩酸で pH 1 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去することで表題化合物 80 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.55 (s, 3H)、5.37 (s, 2H)、

7.04 (d, 1H, J=7.8)、7.41 (t, 1H, J=7.8)、7.50 (d, 1H, J=8.2)、8.36 (s, 1H)

【0079】

原料合成例 16

N, N-ジメチル-4-メトキシメチルオキシベンゾ (b) チオフェン-2-カルボキサミド

原料合成例 15 で得た 4-メトキシメチルオキシベンゾ (b) チオフェン-2-カルボン酸 9.6 g をジメチルホルムアミド 75 ml に溶解し、トリエチルアミン 17 ml、ジメチルアミン塩酸塩 4.9 g を加え攪拌した。15 分後、シアノリン酸ジエチル 10 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。冷却下、塩酸水を加え酸性 (pH 1) とした後、45℃で 5 時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に 6 規程塩酸水を加え、50℃で 1 時間加熱攪拌し、反応液を酢酸エチルで抽出した。油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより表題化合物 9.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.17 (bs, 3H)、3.28 (bs, 3H)、6.76 (d, 1H, J=7.8)、7.23 (t, 1H, J=7.8)、7.36 (d, 1H, J=7.8)、7.81 (s, 1H)

【0080】

原料合成例 17

(S)-4-グリシジルオキシ-N, N-ジメチルベンゾ (b) チオフェン-2-カルボキサミド

N, N-ジメチル-4-ヒドロキシメチルオキシベンゾ (b) チオフェン-2-カルボキサミド 9.0 g の DMF 100 ml 溶液に、炭酸カリウム 8.0 g を加え、さらに (S)-グリシジルノシレート 8.0 g を加えた後、60℃にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し得られた結晶を酢酸エチルから再結晶することで表題化合物を 7.5 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.81 (dd, 1H, J=2.4, 4.9)、

2. 96 (t, 1H, J=4.4)、3.00-3.21 (bs, 6H)、3.44-3.48 (m, 1H)、4.08 (dd, 1H, J=5.8, 11.2)、4.41 (dd, 1H, J=2.4, 11.2)、6.76 (d, 1H, J=7.8)、7.32 (t, 1H, J=7.8)、7.45 (d, 1H, J=8.3)、7.73 (s, 1H)

【0081】

原料合成例 18

(S)-4-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフエン-2-イルカルボニル)モルホリン

4-メトキシメチルオキシベンゾ(b)チオフエン-2-カルボン酸 3.5g、モルフォリン 1.0g 及びシアノリン酸ジエチル 3.1g を用い、原料合成例 16 と同様の反応操作により、4-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフエン-2-カルボニル)モルホリン 3.2g を褐色油状物として得た。この褐色油状物 2.0g を用い、(S)-グリシジルノシレート 2.1g と原料合成例 1 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 2.0g を褐色結晶として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) : 2.81 (dd, 1H, J=1.9, 4.8)、2.97 (t, 1H, J=4.8)、3.42-3.48 (m, 1H)、3.86-3.95 (bs, 8H)、4.05 (dd, 1H, J=5.6, 11.2)、4.43 (dd, 1H, J=2.9, 11.4)、6.77 (d, 1H, J=8.3)、7.33 (t, 1H, J=7.8)、7.45 (d, 1H, J=7.8)、7.68 (s, 1H)

【0082】

原料合成例 19

(S)-1-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフエン-2-イルカルボニル)ピロリジン

4-メトキシメチルオキシベンゾ(b)チオフエン-2-カルボン酸 3.0g、ピロリジン 0.75g 及びシアノリン酸ジエチル 2.5g を用い、原料合成例 16 と同様の反応操作により、1-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフエン-2-カルボニル)ピロリジン 2.4g を褐色油状物として得た。この褐色

油状物 2.0 g を用い、(S)-グリシジルノシレート 2.0 g と原料合成例 1 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.45 g を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.98-2.10 (bs, 4H)、2.80 (dd, 1H, $J=2.9, 4.9$)、2.96 (t, 1H, $J=4.2$)、3.42-3.48 (m, 1H)、3.70 (bs, 2H)、3.87 (bs, 2H)、4.07 (dd, 1H, $J=4.8, 11.2$)、4.41 (dd, 1H, $J=2.9, 11.2$)、6.74 (d, 1H, $J=7.8$)、7.32 (t, 1H, $J=7.8$)、7.44 (d, 1H, $J=8.3$)、8.00 (s, 1H)

【0083】

原料合成例 20

(S)-4-グリシジルオキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゾ(b)チオフエン-2-カルボキサミド

4-メトキシメチルオキシベンゾ(b)チオフエン-2-カルボン酸 4.5 g、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 2.1 g 及びシアノリン酸ジエチル 3.2 g を用い、原料合成例 16 と同様の反応操作により、4-ヒドロキシベンゾ(b)チオフエン-N-メトキシ-N-メチル-2-カルボキサミド 4.0 g を褐色油状物として得た。この褐色油状物 2.0 g を用い、(S)-グリシジルノシレート 2.0 g と原料合成例 1 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 1.1 g を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.78 (dd, 1H, $J=2.8, 4.8$)、2.98 (t, 1H, $J=4.2$)、3.42 (s, 3H)、3.43-3.48 (m, 1H)、3.83 (s, 3H)、4.10 (dd, 1H, $J=4.9, 11.2$)、4.36 (dd, 1H, $J=3.5, 11.3$)、6.74 (d, 1H, $J=7.8$)、7.33 (t, 1H, $J=8.3$)、7.44 (d, 1H, $J=8.3$)、8.40 (s, 1H)

【0084】

原料合成例 21

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸メチルエステル

原料合成例 3 で得た (S)-4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸メチルエステル 4. 1 g のメタノール溶液 70 ml に、4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 3. 5 g を室温にて加え 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール)にて精製したところ表題化合物 5. 6 g を黄色結晶として得た。融点 118-119℃

【0085】

原料合成例 22

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸メチルエステル 5. 6 g のメタノール溶液 140 ml に、2. 0 M 水酸化カリウム水溶液 100 ml を加え、二時間加熱還流した。反応溶液を水中に注ぎ、濃塩酸にて水溶液を酸性とした(pH=1)。これをクロロホルム-メタノール混合溶媒(2:1)で抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルにて結晶化させ濾取、乾燥したところ、表題化合物の塩酸塩 4. 7 g を淡黄色結晶として得た。融点 234-235℃(分解)

【0086】

原料合成例 23

(S)-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸エチルエステル

(S)-(7-グリシジルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸エチルエステル 5. 3 g 及び 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 3. 0 g を用い、原料合成例 11 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 5. 2 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 41 (t, J=7. 3, 3H)、1. 87

- 1. 98 (m, 4 H)、2. 23 (t, J=7. 3, 1 H)、2. 25-2. 63 (m, 1 H)、2. 48-2. 79 (m, 4 H)、3. 05 (d, J=10. 7, 1 H)、3. 05 (d, J=10. 7, 1 H)、3. 23 (d, J=10. 7, 1 H)、4. 10-4. 28 (m, 3 H)、4. 45 (q, J=7. 3, 2 H)、6. 72 (d, J=8. 3, 1 H)、7. 21 (d, J=8. 3, 1 H)、7. 35-7. 49 (m, 4 H)、7. 67-7. 70 (m, 2 H)、7. 75-7. 82 (m, 3 H)

【0087】

原料合成例 24

(S)-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸

(S)-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸エチルエステル 5. 2 g のメタノール 50 ml 溶液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加え 1 時間加熱還流した。反応溶液を濃塩酸により酸性 (pH 1) とし、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧濃縮したところ表題化合物 4. 0 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 81-2. 20 (m, 4 H)、2. 80-3. 17 (m, 2 H)、4. 01 (dd, J=9. 3, 3. 4)、4. 12 (dd, J=9. 3, 3. 4, 1 H)、6. 75 (d, J=8. 3, 1 H)、7. 19 (d, J=8. 3, 1 H)、7. 48 (t, J=8. 3, 1 H)、7. 44-7. 51 (m, 3 H)、7. 77 (s, 1 H)、7. 87-7. 90 (m, 3 H)、8. 04 (s, 1 H)

【0088】

原料合成例 25

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸

4-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 1. 3 g の DMF 50 ml 溶液に炭酸カリウム及び (S)-グリシジルノシレート 1. 0

gを加え、一昼夜攪拌した。反応溶液を水中にあげ、酢酸エチルにて抽出した。油層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより (S)-4-グリシジルオキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 1.8 g を褐色油状物として得た。これをメタノール 50 ml に溶解し、4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 1.5 g と 3 時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去することにより、(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 1.4 g を淡褐色結晶として得た。(融点 115-117℃) 次いで、原料合成例 22 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 1.1 g を白色結晶として得た。融点 171-173℃

【0089】

原料合成例 26

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-メチル-インドール-2-カルボン酸

原料合成例 9 で得た 4-ヒドロキシ 1-メチル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 4.0 g、(S)-グリシジルノシレート 4.5 g 及び 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 4.3 g を用い、原料合成例 25 と同様の反応操作を行うことにより、(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-(2-メチルプロピル)-1-メチル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 5.8 g を得た。これをエタノール 40 ml に溶かし、水 40 ml、水酸化カリウム 4.5 g を加え、2 時間半還流した。得られた反応液のうちエタノールを減圧留去し、氷冷下で 1N 塩酸水溶液を 40 ml 加えクロロホルムで抽出した。得られた油層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた油状物にイソプロピルエーテルを加え、得られた結晶を濾取することにより表題化合物 4.2 g を淡黄色結晶として得た。

融点 158-161℃

【0090】

原料合成例 27

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸

原料合成例 12 で得た 4-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 5.0 g、(S)-グリシジルノシレート 4.5 g 及び 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 5.3 g を用い、原料合成例 25 と同様の反応操作を行うことにより、(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 7.5 g を得た。これをエタノール 40 ml に溶かし、水 30 ml、水酸化カリウム 4.0 g を加え、2 時間半還流した。得られた反応液のうちエタノールを減圧留去し、氷冷下で 1 N 塩酸水溶液を 30 ml 加えクロロホルムで抽出した。得られた油層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた油状物にイソプロピルエーテルを加え、得られた結晶を濾取することにより表題化合物 6.7 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.84-0.86 (m, 7H)、2.15-2.23 (m, 5H)、3.11-3.65 (m, 4H)、3.65 (m, 2H)、4.18-4.25 (m, 2H)、4.40 (d, $J=7.3$, 2H)、4.58 (m, 1H)、6.60 (d, $J=7.8$, 1H)、7.10 (d, $J=8.3$, 1H)、7.24 (dd, $J=7.8$, 8.3, 1H)、7.46-7.47 (m, 4H)、7.74-7.86 (m, 4H)

【0091】

原料合成例 28

1-ヒドロキシイミノ-1-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)メチルアミン

4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボニトリル 2.8 g のエタノール溶液 40 ml にヒドロキシルアミン塩酸塩 1.2 g 及び炭酸水素ナトリウム 3.0 g を加え 1.5 時間加熱還流した。無機物を濾別した後、反応溶液を減圧濃縮し、表題化合物 3.4 g を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 3.94 (s, 3H)、6.68 (d, $J=7.8$, 1H)、7.13 (d, $J=7.8$, 1H)、7.19 (s, 1H)、7.26 (t, $J=7.8$, 1H)

【0092】

原料合成例 29

3-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール

1-ヒドロキシイミノ-1-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)メチルアミン 3.4 g を無水酢酸 40 ml に溶解し、14 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をアセトニトリルにて再結晶したところ表題化合物 1.1 g を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 2.68 (s, 3H)、3.97 (s, 3H)、6.70 (d, $J=8.3$, 1H)、7.22 (d, $J=8.3$, 1H)、7.33 (t, $J=8.3$, 1H)、7.58 (s, 1H)

【0093】

原料合成例 30

3-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール

3-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール 1.1 g 及び三臭化ホウ素 4.2 ml を用い原料合成例 5 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0.75 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.65 (s, 3H)、6.68 (d, $J=7.8$, 1H)、7.12 (d, $J=8.3$, 1H)、7.23 (dd, $J=7.8, 8.3$, 1H)、7.60 (s, 1H)、10.30 (s, 1H)

【0094】

原料合成例 31

(S)-3-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール

3-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール 0.75 g 及び (S)-グリシジルノシレート 0.93 g を用い、原料合成例 1 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0.45 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 2.69 (s, 3H)、2.83 (dd, $J=4.9, 2.5$, 1H)、2.96 (t, $J=4.9, 1$ H)、3.43-3.45 (m, 1H)、4.13 (dd, $J=11.2, 4.4$, 1H)、4.40 (dd, $J=11.2, 3.0$, 1H)、6.71 (d, $J=7.8, 1$ H)、7.25 (d, $J=8.3, 1$ H)、7.32 (dd, $J=8.3, 7.8, 1$ H)、7.62 (s, 1H)

【0095】

原料合成例 32

1-ヒドロキシイミノ-1-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)メチルアミン

7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボニトリル 3.0 g、ヒドロキシルアミン塩酸塩 1.4 g 及び炭酸水素ナトリウム 2.1 g を用い原料合成例 18 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 3.3 g を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.97 (s, 3H)、6.89-6.91 (m, 1H)、7.11-7.17 (m, 3H)

【0096】

原料合成例 33

3-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール

1-ヒドロキシイミノ-1-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)メチルアミン 3.3 g を用い原料合成例 29 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 1.7 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 2.68 (s, 3H)、4.03 (s, 3H)、6.90 (d, $J=7.8, 1$ H)、7.21 (d, $J=7.8, 1$ H)、7.25 (t, $J=7.8, 1$ H)、7.45 (s, 1H)

【0097】

原料合成例 34

3-(7-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール

3-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール 1.7 g 及び三臭化ホウ素 6.5 ml を用い原料合成例 5 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 1.5 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.65 (s, 3H)、6.68 (d, $J=7.8$, 1H)、7.12 (d, $J=8.3$, 1H)、7.23 (dd, $J=7.8, 8.3$, 1H)、7.60 (s, 1H)、10.30 (s, 1H)

【0098】

原料合成例 35

(S)-3-(7-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール

3-(7-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール 1.5 g 及び (S)-グリシジルノシレート 1.8 g を用い、原料合成例 1 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 1.7 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 2.69 (s, 3H)、2.81 (dd, $J=4.9, 2.4$, 1H)、2.94 (t, $J=4.9$, 1H)、3.46-3.48 (m, 1H)、4.26 (dd, $J=11.2, 5.4$, 1H)、4.46 (dd, $J=11.2, 3.4$, 1H)、6.95 (d, $J=7.8$, 1H)、7.21 (t, $J=7.8$, 1H)、7.29 (d, $J=7.8$, 1H)、7.46 (s, 1H)

【0099】

原料合成例 36

N'-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)アセトヒドラジド

4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸 43.4 g の THF 溶液 7

00 ml に 1, 1' - カルボニルビス-1H-イミダゾール (CDI) 38.4 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。この反応溶液にアセトヒドラジン 17.6 g を加え更に 1 時間攪拌した。反応溶液を水中に注ぎ析出した結晶を濾取し乾燥したところ表題化合物 38.4 g を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.91 (s, 3H)、3.93 (s, 3H)、6.86 (d, $J=7.8$, 1H)、7.25 (d, $J=7.8$, 1H)、7.42 (t, $J=7.8$, 1H)、7.61 (s, 1H)、9.92 (s, 1H)、10.46 (s, 1H)

【0100】

原料合成例 37

2-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

N'-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)アセトヒドラジド 15.6 g の 1, 2-ジクロロエタン溶液 400 ml にトリエチルアミン 21 ml およびトリフェニルホスフィン 19.8 g を加え、反応温度を 5℃ とした。この反応溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液) 33 ml を 15 分間かけて滴下した。反応温度を室温として 1.5 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル) にて精製したところ表題化合物 4.6 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 2.65 (s, 3H)、3.97 (s, 3H)、6.72 (d, $J=8.3$, 1H)、7.22 (d, $J=8.3$, 1H)、7.36 (t, $J=8.3$, 1H)、7.56 (s, 1H)

【0101】

原料合成例 38

2-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

2-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,

4-オキサジアゾール 6.5 g 及び三臭化ホウ素 27 ml を用い原料合成例 5 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 3.3 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.60 (s, 3H)、6.71 (d, $J=8.3, 1\text{H}$)、7.16 (d, $J=8.3, 1\text{H}$)、7.29 (t, $J=8.3, 1\text{H}$)、7.68 (s, 1H)

【0102】

原料合成例 39

(S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

2-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール 3.3 g 及び (S)-グリシジルノシレート 3.7 g を用い、原料合成例 1 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 1.1 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 2.65 (s, 3H)、2.83 (dd, $J=4.9, 2.4, 1\text{H}$)、2.96 (t, $J=4.9, 1\text{H}$)、3.43-3.46 (m, 1H)、4.09 (dd, $J=11.2, 5.8, 1\text{H}$)、4.42 (dd, $J=11.2, 2.9, 1\text{H}$)、6.72 (d, $J=8.3, 1\text{H}$)、7.23 (d, $J=8.3, 1\text{H}$)、7.34 (t, $J=8.3, 1\text{H}$)、7.59 (s, 1H)

【0103】

原料合成例 40

2-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸 10 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、これに 1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (CDI) 12.6 g とアセトヒドラジン 4.0 g を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体 19 g を得た。この油状成績体 19 g を 1,2-ジクロロエタン 300 ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 39 g、トリエ

チルアミン 25 ml を加え氷冷下で攪拌した。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液) 75 g を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することで淡黄色結晶として表題化合物 8.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.65 (s, 3H)、4.05 (s, 3H)、6.92 (d, $J=7.8$, 1H)、7.23-7.28 (m, 2H)、7.51 (s, 1H)

【0104】

原料合成例 4 1

N' - (4-メトキシメチルオキシベンゾ (b) チオフェン-2-イルカルボニル) アセトヒドラジド

4-メトキシメチルオキシベンゾチオフェン-2-カルボン酸 7 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、これに CDI 7.3 g およびアセトヒドラジン 2.4 g を加えて、室温で 3 時間攪拌した。析出した結晶を濾取することにより、表題化合物 3.9 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.99 (s, 3H)、3.32 (bs, 2H)、3.51 (s, 3H)、5.37 (s, 2H)、7.03 (d, $J=7.8$, 1H)、7.36 (t, $J=7.8$, 1H)、7.52 (d, $J=7.8$, 1H)、8.32 (s, 1H)

【0105】

原料合成例 4 2

2 - (4-メトキシメチルオキシベンゾ (b) チオフェン-2-イル) - 5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール

N' - (4-メトキシメチルオキシベンゾ (b) チオフェン-2-イルカルボニル) アセトヒドラジド 2.4 g を 1, 2-ジクロロエタン 50 ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 3.2 g、トリエチルアミン 2 ml を加え氷冷下で攪拌した。ジエチルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液) 5.2 g を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製することで淡黄色結晶として表題化合物 1.4 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.61 (s, 3H)、3.54 (s, 3H)、5.38 (s, 2H)、7.05 (d, $J=7.8$, 1H)、7.38 (t, $J=7.8$, 1H)、7.52 (d, $J=7.8$, 1H)、8.12 (s, 1H)

【0106】

原料合成例 43

2-(4-ヒドロキシベンゾ(b)チオフェン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

4-メトキシメチルオキシ-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾチオフェン 1.4 g を酢酸-水 (1:1) 10 ml に溶解し、80℃で4時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体 1.4 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.61 (s, 3H)、6.83 (d, $J=7.8$, 1H)、7.32 (t, $J=7.8$, 1H)、7.44 (d, $J=7.8$, 1H)、8.07 (s, 1H)、10.44 (bs, 1H)

【0107】

原料合成例 44

N'-(4-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イルカルボニル)アセトヒドラジド

4-ベンジルオキシ-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 10 g をジオキサン-水 (1:1) 200 ml に溶解し、水酸化カリウム 3.8 g を加えて2時間加熱還流した。反応液を氷水に注ぎ、塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、4-ベンジルオキシ-インドール-2-カルボン酸の淡黄色結晶 9.0 g を得た。このものをジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、これにWSC 7.6

g、HOBt 6.9 g、トリエチルアミン 7.0 ml とアセトヒドラジン 2.6 g を加えて、室温で 6 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取することにより、表題化合物 10 g を得た

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.93 (s, 3H)、5.22 (s, 2H)、6.62 (d, $J=7.8$, 1H)、7.04 (d, $J=7.8$, 1H)、7.11 (t, $J=7.8$, 1H)、7.36-7.45 (m, 5H)、7.54 (s, 1H)、9.85 (s, 1H)、10.20 (s, 1H)、11.67 (s, 1H)

【0108】

原料合成例 45

4-ベンジルオキシ-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドール

N'-(4-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イルカルボニル)アセトヒドラジド 7.5 g をテトラヒドロフラン 250 ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 9.0 g、トリエチルアミン 6 ml を加え氷冷下で攪拌した。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液) 17.7 g を加えた後、50℃で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することで黄色結晶として表題化合物 6.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.59 (s, 3H)、5.25 (s, 2H)、6.65 (d, $J=7.8$, 1H)、7.07 (d, $J=7.8$, 1H)、7.15 (m, 2H)、7.34 (m, 1H)、7.41 (m, 2H)、7.53 (m, 2H)、12.21 (s, 1H)

【0109】

原料合成例 46

N'-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)ベンゾヒドラジド

7-メトキシベンゾフラン-2-イルカルボヒドラジド 10 g をジクロロメタ

ン 100 ml に溶解し、これにトリエチルアミン 9.0 ml と塩化ベンゾイル 7.8 g を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）にて精製することで、白色結晶として表題化合物 5.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.00 (s, 3H)、7.08 (d, $J=7.8$, 1H)、7.27 (t, $J=7.8$, 1H)、7.35 (d, $J=7.8$, 1H)、7.47-7.60 (m, 3H)、7.68 (s, 1H)、7.94 (m, 2H)、10.57 (s, 1H)、10.76 (s, 1H)

【0110】

原料合成例 47

2-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール

N' -(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)ベンゾヒドラジド 5.0 g を塩化チオニル 20 ml に溶解し、80℃で 1 時間加熱攪拌した。塩化チオニルを減圧留去した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮すると淡黄色結晶として、表題化合物 3.7 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.02 (s, 3H)、7.12 (d, $J=7.8$, 1H)、7.29 (t, $J=7.8$, 1H)、7.38 (d, $J=7.8$, 1H)、7.63-7.68 (m, 3H)、7.88 (s, 1H)、8.13 (m, 2H)

【0111】

原料合成例 48

N' -(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)トリフルオロアセトヒドラジド

4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボヒドラジド 9.5 g の塩化メチレン溶液 250 ml に無水トリフルオロ酢酸 8.5 ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をヘキサンで結晶化させ濾取、乾燥した

ところ表題化合物 10.5 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.94 (s, 3H)、6.89 (d, $J=8.3$, 1H)、7.28 (d, $J=8.3$, 1H)、7.45 (t, $J=8.3$, 1H)、7.66 (s, 1H)、11.04 (s, 1H)、11.70 (s, 1H)

【0112】

原料合成例 49

2-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール

N'-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)トリフルオロアセトヒドラジド 5.2 g、トリエチルアミン 7.2 ml、トリフェニルホスフィン 9.0 g 及びジエチルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液) 6.2 ml を用い原料合成例 37 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 4.0 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 3.98 (s, 3H)、6.71 (d, $J=8.3$, 1H)、7.18 (d, $J=8.3$, 1H)、7.48 (t, $J=8.3$, 1H)、7.95 (s, 1H)

【0113】

原料合成例 50

2-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール

2-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール 4.0 g 及び三臭化ホウ素 15 ml を用い原料合成例 5 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 3.6 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.73 (d, $J=8.3$, 1H)、7.22 (d, $J=8.3$, 1H)、7.36 (t, $J=8.3$, 1H)、10.52 (s, 1H)

【0114】

原料合成例 5 1

(S) - (2 - (4 - グリシジルオキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 5 -
トリフルオロメチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

2 - (4 - ヒドロキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール 3.3 g 及び (S) - グリシジルノシレート 3.7 g を用い、原料合成例 1 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 1.1 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 2.83 (dd, $J=4.9, 2.4$, 1H)、2.99 (t, $J=4.9$, 1H)、3.44-3.46 (m, 1H)、4.12 (dd, $J=11.2, 5.9$, 1H)、4.44 (dd, $J=11.2, 2.9$, 1H)、6.76 (d, $J=8.3$, 1H)、7.27 (d, $J=8.3$, 1H)、7.42 (t, $J=8.3$, 1H)、7.83 (s, 1H)

【0115】

原料合成例 5 2

N' - (7 - メトキシベンゾ (b) フラン - 2 - イルカルボニル) トリフルオロ
アセトヒドラジド

7 - メトキシベンゾ (b) フラン - 2 - カルボヒドラジド 14.0 g の塩化メチレン溶液 300 ml に無水トリフルオロ酢酸 11.5 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をヘキサンで結晶化させ濾取、乾燥したところ表題化合物 16.1 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.11 (d, $J=7.8$, 1H)、7.28 (t, $J=7.8$, 1H)、7.35 (d, $J=7.8$, 1H)、7.69 (s, 1H)、11.10 (s, 1H)

【0116】

原料合成例 5 3

2 - (7 - メトキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 5 - トリフルオロメチル
- 1, 3, 4 - オキサジアゾール

N' - (1, 1, 1 - トリフルオロアセト) - N' - (7 - メトキシベンゾ (b) フラン - 2 イル) カルボヒドラジン 14.6 g の 1, 2 - ジクロロエタン溶

液 280 ml に塩化チオニル 4.2 ml および DMF 0.1 ml を加え、4.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／酢酸エチル）にて精製したところ表題化合物 2.4 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 4.06 (s, 3H)、6.99 (d, $J=6.9$, 1H)、7.22 (m, 7.26-7.31, 2H)、7.72 (s, 1H)

【0117】

原料合成例 54

2-(7-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール

2-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール 2.4 g 及び三臭化ホウ素 5.0 ml を用い原料合成例 5 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 2.2 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.96 (d, $J=7.3$, 1H)、7.19 (t, $J=7.3$, 1H)、7.29 (t, $d=7.3$, 1H)、8.00 (s, 1H)、10.50 (s, 1H)

【0118】

原料合成例 55

(S)-2-(7-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール

2-(7-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール 2.4 g 及び (S)-グリシジルノシレート 2.2 g を用い、原料合成例 1 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 1.0 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 2.81-2.85 (m, 1H)、2.96-2.98 (m, 1H)、3.42-3.50 (m, 1H)、4.23 (dd, $J=11.2, 5.8$, 1H)、4.52 (dd, $J=11.2, 3.4$, 1H)

、7.04 (d、J=7.8、1H)、7.30 (t、J=7.8、1H)、7.33 (d、J=7.8、1H)、7.71 (s、1H)

【0119】

原料合成例 56

5-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール

4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸 1.9 g の THF 溶液 50 ml に塩化チオニル 0.9 ml 及び DMF 0.1 ml を加え 20 分間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をピリジン 50 ml に溶解しアセトアミドオキシム塩酸塩 1.3 g を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=6：1)にて精製したところ表題化合物 1.0 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 2.51 (s、3H)、3.98 (s、3H)、6.73 (d、J=7.8、1H)、7.24 (d、J=8.3、1H)、7.38 (dd、J=7.8、8.3、1H)、7.73 (s、1H)

【0120】

原料合成例 57

5-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール

5-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール 0.98 g 及び三臭化ホウ素 3.1 ml を用い、原料合成例 5 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0.72 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.44 (s、3H)、6.69 (d、J=8.3、1H)、7.10 (d、J=8.3、1H)、7.31 (t、J=8.3、1H)、7.79 (s、1H)

【0121】

原料合成例 58

(S)-5-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メ

チル-1, 2, 4-オキサジアゾール

2-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール 3.3 g 及び (S)-グリシジルノシレート 3.7 g を用い、原料合成例 1 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 1.1 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 2.51 (s, 3H)、2.83 (dd, $J=4.8$, 2.4, 1H)、2.96 (t, $J=4.8$, 1H)、3.42-3.46 (m, 1H)、4.11 (dd, $J=11.2$, 5.8, 1H)、4.42 (dd, $J=11.2$, 2.9, 1H)、6.73 (d, $J=8.3$, 1H)、7.26 (d, $J=8.3$, 1H)、7.39 (t, $J=8.3$, 1H)、7.78 (s, 1H)

【0122】

原料合成例 59

4-ヒドロキシベンゾ(b)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル

4-メトキシメチルオキシベンゾ(b)チオフエン-2-カルボン酸 7 g をメタノール 140 ml にとかし、氷冷下塩化チオニル 2.0 ml を加えた後、2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去することで表題化合物 6.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.95 (s, 3H)、6.82 (d, 1H, $J=4.8$)、7.23-7.38 (m, 2H)、8.30 (s, 1H)

【0123】

原料合成例 60

5-(4-ヒドロキシベンゾ(b)チオフエン-2-イル)-3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール

4-ヒドロキシベンゾ(b)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル 6.0 g をジメチルホルムアミド 80 ml に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム 1.7 g を加えた。30分間攪拌した後、クロロメチルメチルエーテル 3 g を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水にあけ酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫

酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去した。テトラヒドロフラン 100 ml を加え氷冷し、モレキュラーシーブス (4 A) の存在下水素化ナトリウム 1.6 g 及びアセトアミドオキシム 3.0 g を加え、30 分間加熱還流した溶液中に、先のテトラヒドロフラン溶液を加え 1 時間加熱還流した。冷却後水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去した。ここへテトラヒドロフラン 35 ml、6 N 塩酸 20 ml を加え、50℃にて 30 分間撹拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去することで表題化合物 2.4 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.50 (s, 3H)、5.70 (bs, 1H)、6.78 (d, 1H, $J=7.6$)、7.34 (t, 1H, $J=7.8$)、7.47 (d, 1H, $J=8.3$)、8.33 (s, 1H)

【0124】

原料合成例 61

(S)-5-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-イル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール

原料合成例 1 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.48 (s, 3H)、2.83 (dd, 1H, $J=2.4, 4.9$)、2.98 (t, 1H, $J=4.4$)、3.42-3.48 (m, 1H)、4.14 (dd, 1H, $J=5.9, 11.3$)、4.41 (dd, 1H, $J=3.0, 10.8$)、6.80 (d, 1H, $J=7.8$)、7.40 (t, 1H, $J=7.8$)、7.48 (d, 1H, $J=8.3$)、8.35 (s, 1H)

【0125】

原料合成例 62

1-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)ブタン-1,3-ジオン

2-アセチル-4-メトキシベンゾ(b)チオフェン 2.4 g を酢酸エチル 50 ml に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム 1.5 g を加えた。10 分間室温で撹拌した後、1 時間加熱還流した。冷却後水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層

を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物 0.

7 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.21 (s, 3H)、3.96 (s, 3H)、6.25 (s, 1H)、6.68 (d, 1H, $J=7.8$)、6.68 (d, 1H, $J=7.6$)、7.15 (d, 1H, $J=7.8$)、7.33 (t, 1H, $J=7.8$)、7.56 (s, 1H)

【0126】

原料合成例 63

(S)-3-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-1,5-ジメチルピラゾール

1-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)ブタン-1,3-ジオン 1.0 g をメタノール 30 ml にとかし、ここへメチルヒドラジン 0.3 g を加え、20 分間加熱還流した。反応溶媒を減圧下留去し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／アセトン）で精製した。得られた油状物に塩化メチレン 30 ml を加え、 -40°C に冷却し、三臭化ホウ素 1 ml を滴下した。反応終了後、水にあげ酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去することにより、3-(4-ヒドロキシルベンゾ(b)フラン-2-イル)-1,5-ジメチルピラゾール 0.85 g を褐色油状物として得た。これと (S)-グリシジルノシレート 0.75 g を用い、原料合成例 1 と同様の方法により表題化合物 0.53 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.33 (s, 3H)、2.82 (dd, 1H, $J=2.8, 4.8$)、2.94 (t, 1H, $J=4.4$)、3.86 (s, 3H)、4.13 (dd, 1H, $J=5.4, 11.2$)、4.36 (dd, 1H, $J=3.4, 11.2$)、6.40 (s, 1H)、6.65 (d, 1H, $J=6.3$)、7.06 (s, 1H)、7.08-7.12 (m, 2H)

【0127】

原料合成例 64

7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸

アセトン 300 ml 中、*o*-バニリン 70 g、ブロモ酢酸エチル 50 g、炭酸カリウム 70 g を加え五時間加熱攪拌した。冷却後水にあげ、析出した結晶を濾取した。結晶を乾燥後、ジメチルホルムアミド 500 ml に溶かし、1, 8-ジアザビシクロ (5, 4, 0) ウンダー 7 セン (DBU) 50 ml を加えて 110 °C で 30 分間加熱攪拌した。冷却後水にあげ生じた結晶を濾取し乾燥することで表題化合物のエチルエステル体を 56 g 得た。この結晶 25 g をエタノール 50 ml にとかし、水酸化カリウム水溶液 (22 g / 100 ml) を加え、40 °C で 10 分間攪拌した。冷却後塩酸にて酸性にし、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去することにより表題化合物 15 g を得た。融点 212-214 °C

【0128】

原料合成例 65

2-(7-ヒドロキシベンゾ (b) フラン-2-イル)-5-メチルオキサゾール

7-メトキシベンズ (b) フラン-2-カルボン酸 6.0 g をクロロホルム 30 ml にとかし、ジメチルホルムアミド 1 ml を加えた。塩化チオニル 4.0 ml を加え、50 °C にて 2 時間加熱攪拌した。減圧下反応溶媒を留去し、あらためてテトラヒドロフラン 100 ml を加え冷却した。攪拌しながら、プロパルギルアミン 1.65 g、トリエチルアミン 12 ml を溶かしたテトラヒドロフラン溶液を滴下し室温で 2 時間攪拌した。水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去した。この生成物 4 g を酢酸 40 ml にとかし、酢酸水銀 (II) 0.5 g を加えて 2 時間還流した。冷却後、酢酸を減圧下留去し炭酸カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去すると、淡黄色の結晶が 1.5 g 得られた。この結晶を塩化メチレン 30 ml に溶解し、-20 °C に冷却した。三臭化ホウ素 0.8 ml を滴下し 0 °C で 1 時間攪拌した。反応溶液を水にあげ、テトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去することにより表題化合物 1.0 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.42 (s, 3H)、6.92-6.95

(m, 2H)、7.01-7.13 (m, 1H)、7.18-7.35 (m, 1H)、7.63 (d, 1H, $J=2.8$)

【0129】

原料合成例 66

5-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール

メタノール 100 ml に氷冷下、攪拌しながら塩化チオニル 10 ml を滴下した。続いて 7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸 10 g を加えて、1 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、析出した黄色結晶を濾取することにより、7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸メチルエステル 11.2 g を得た。このものを精製せず次の反応に用いた。アセトンオキシム 4.8 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、 -5°C で攪拌しながらブチルリチウム (1.6M ヘキサン溶液) 80 ml を滴下した。その後氷冷下で 1 時間攪拌した後、7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸メチルエステル 11.2 g のテトラヒドロフラン溶液 50 ml を加え、室温で 20 時間攪拌した。硫酸 28 g をテトラヒドロフラン 120 ml-水 30 ml に溶解した溶液を調製し、これに反応液を注ぎ、2 時間加熱還流した。冷却後、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することで、表題化合物 2.1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (s, 3H)、4.04 (s, 3H)、6.57 (s, 1H)、6.88 (d, $J=7.8$, 1H)、7.22 (m, 3H)

【0130】

原料合成例 67

4-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-2-メチルチアゾール

(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)- α -ブロモメチルケトン 2.7 g のエタノール溶液 30 ml にチオアセタミド 0.75 g を加え 6 時間加熱還流した。析出した結晶を濾取し、乾燥することにより表題化合物 2.7 g を淡

褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.72 (s, 3H)、3.91 (s, 3H)、6.81 (d, $J=7.3$, 1H)、7.13 (s, 1H)、7.21 (d, $J=7.3$, 1H)、7.27 (t, $J=7.3$, 1H)、7.90 (s, 1H)

【0131】

原料合成例 68

2-(2'-ヒドロキシスチリル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

テトラヒドロフラン 40 ml に、2-メトキシメチルオキシシンナム酸 4.0 g、CDI 3.1 g を順に加え攪拌した。1 時間後、アセチルヒドラジド 1.4 g を加え更に 3 時間攪拌し、反応溶液を水にあけ酢酸エチルで抽出することにより油状物質 3.5 g を得た。この油状物質をジクロロエタン 300 ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 5 g、トリエチルアミン 3.3 ml を加え、氷冷下 DEAD 8.3 g を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機溶媒を乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／アセトン）で精製することにより油状物質 2.2 g を得た。この油状物質を水 20 ml、塩酸 20 ml 中で 2 時間加熱攪拌し、冷却後水にあけ酢酸エチルで抽出することにより表題化合物 1.5 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.58 (s, 3H)、6.45 (bs, 1H)、6.90 (t, $J=7.8$, 1H)、6.98 (d, $J=7.5$, 1H)、7.19 (d, $J=7.5$, 1H)、7.40 ($J=8.0$, 1H)、7.42 (d, $J=15.8$, 1H)、7.68 (d, $J=15.8$, 1H)

【0132】

原料合成例 69

2-(2'-ヒドロキシスチリル)ベンゾチアゾール

サリチルアルデヒド 6.1 g と 2-メチルチアゾール 7.5 g を混ぜここへ濃塩酸 1.5 ml を添加し 100℃ にて 9 時間加熱攪拌した。反応溶液を冷却し、

水酸化カリウム水溶液を加えたのちエーテルで水層を洗った。水層を塩酸酸性にし再度酢酸エチルで抽出した。有機溶媒を乾燥後濃縮することにより表題化合物 2.5 g を淡黄色結晶として得た。融点 235-236℃

原料合成例 70

5-(2'-ヒドロキシスチリル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール

アセトアミドオキシム 7.5 g、モレキュラーシブス (4A) 10 g、水素化ナトリウム 5 g をテトラヒドロフラン 200 ml に加え加熱還流させた。この反応溶液に 2-メトキシメチルオキシシナム酸エチルエステル 12 g を滴下し 2 時間加熱を続けた。冷却後、氷にあけ、酢酸エチルにて抽出し、有機層を減圧下濃縮した。これにテトラヒドロフラン 10 ml と 6N の塩酸 20 ml を加え、50℃にて 30 分間加熱攪拌すると結晶が析出した。この結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物 6.0 g を白色結晶として得た。融点 184-186℃

【0133】

原料合成例 71

(S)-4-グリシジルオキシベンゾ (b) フラン-2-イルメチルケトン

水素化ナトリウム 0.22 g の DMF 懸濁液 40 ml に 4-ヒドロキシベンゾ (b) フラン-2-イルメチルケトン 0.80 g の DMF 溶液 10 ml を氷冷下滴下し、室温で 30 分間攪拌した。この反応液に氷冷下、(S)-グリシジルノシレート 1.4 g の DMF 溶液 10 ml を滴下し、二時間攪拌した。反応溶液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥の後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製したところ表題化合物 0.61 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.60 (s, 3H)、2.82 (dd, $J=4.9, 5$, 1H)、2.97 (t, $J=4.4$, 1H)、3.43-3.46 (m, 1H)、4.09 (dd, $J=10.8, 5.9$, 1H)、4.42 (dd, $J=10.8, 3.0$, 1H)、6.69 (d, $J=7.8$, 1H)、7.20 (d, $J=8.3$, 1H)、7.39 (t, $J=8.3$, 1H)、7.65 (s

、1H)

【0134】

原料合成例 72

(S)-4-グリシジルオキシ-3-メチルベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン

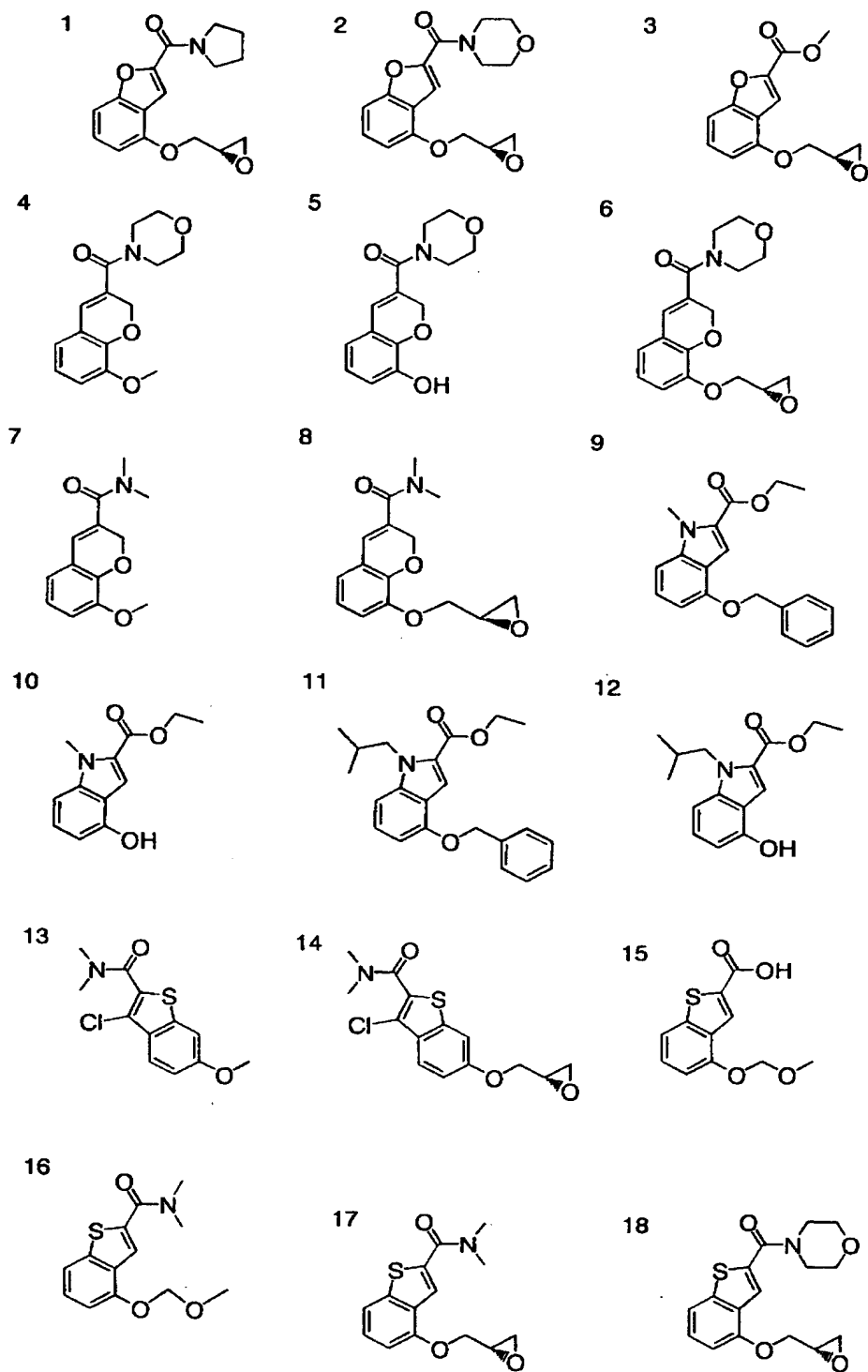
水素化ナトリウム 1.4 g の DMF 懸濁液 60 ml に 4-ヒドロキシ-3-メチルベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン 6.1 g の DMF 溶液 30 ml を氷冷下滴下し、室温で 30 分間攪拌した。この反応液に氷冷下、(S)-グリシジルノシレート 9.1 g の DMF 溶液 30 ml を滴下し、二時間攪拌した。反応溶液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥の後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製したところ表題化合物 3.1 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.59 (s, 3H)、2.79 (s, 3H)、2.83 (dd, $J=4.9, 2.3$, 1H)、2.96 (t, $J=4.3$, 1H)、3.43-3.45 (m, 1H)、4.08 (dd, $J=11.2, 5.4$, 1H)、4.37 (dd, $J=11.2, 3.0$, 1H)、6.62 (d, $J=7.8$, 1H)、7.11 (d, $J=8.3$, 1H)、7.34 (t, $J=8.3$, 1H)

原料合成例で得られる化合物の構造式は化 31~化 34 の通りである。

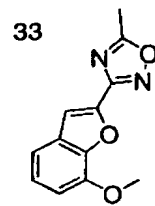
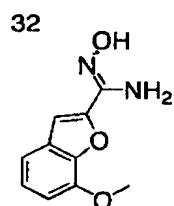
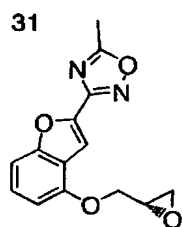
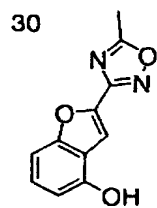
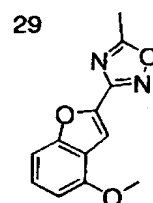
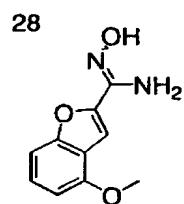
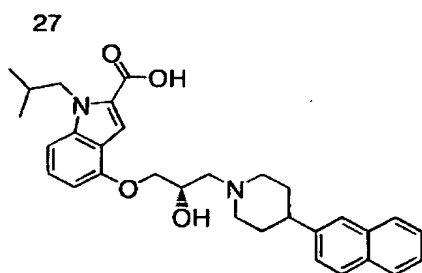
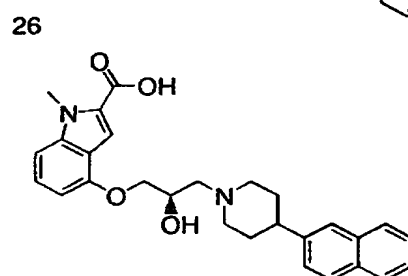
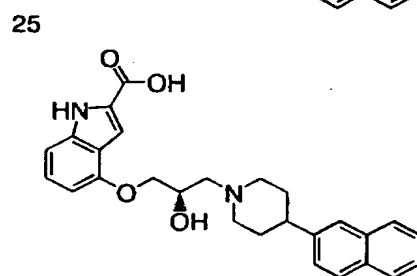
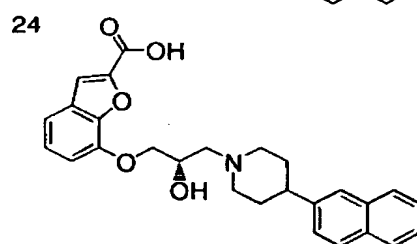
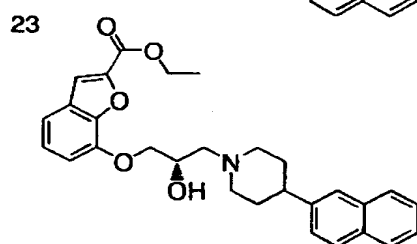
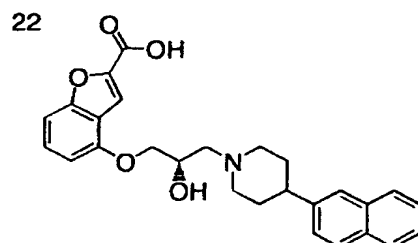
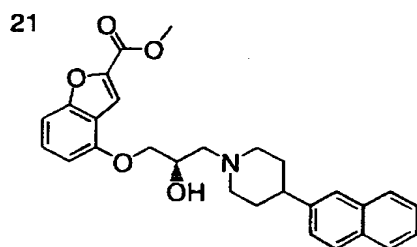
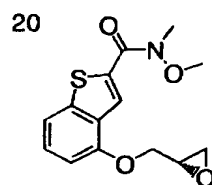
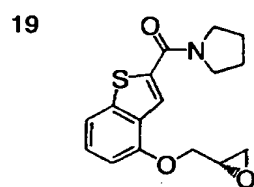
【0135】

【化 3 1】



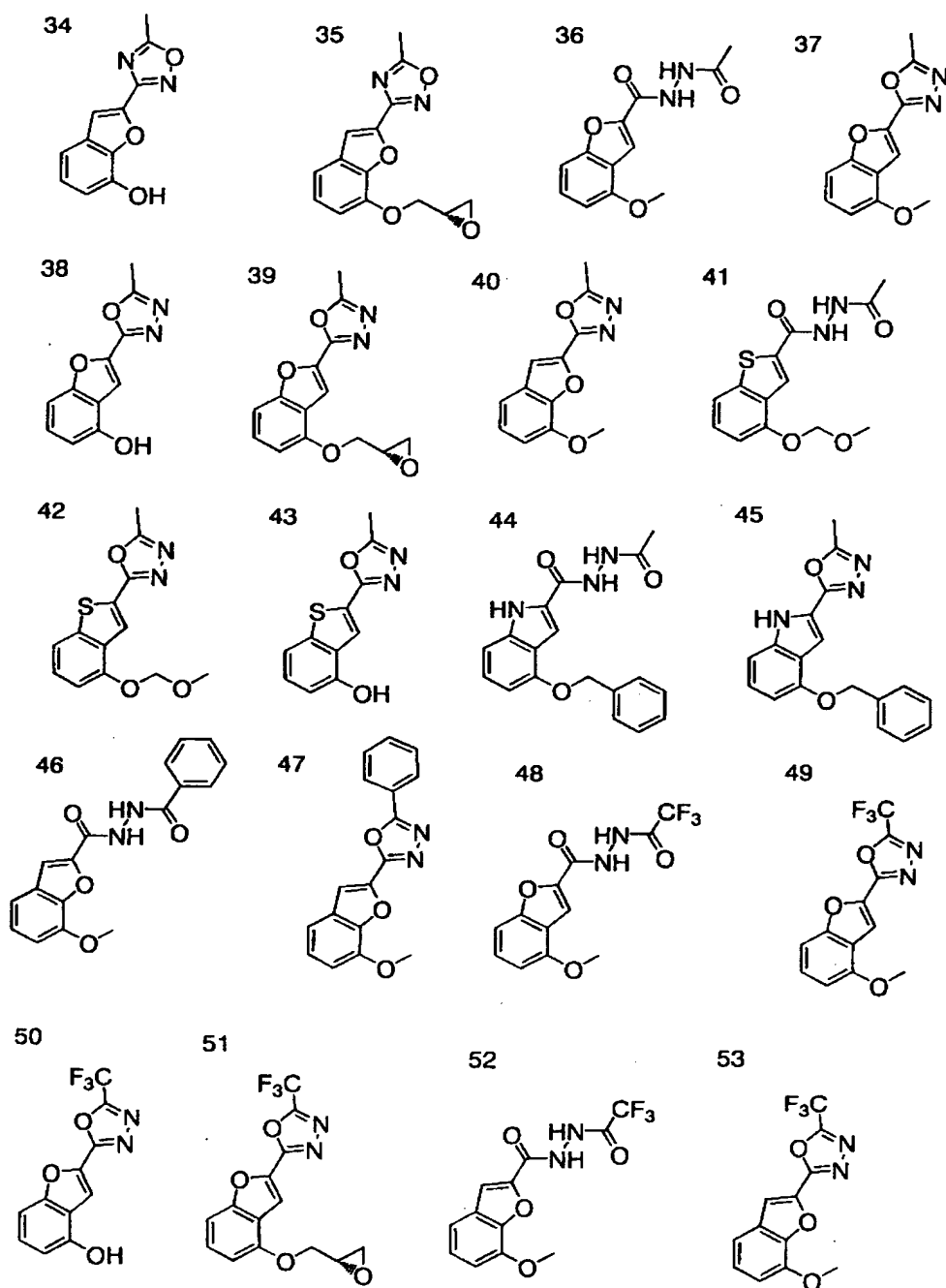
【0 1 3 6】

【化 3 2】



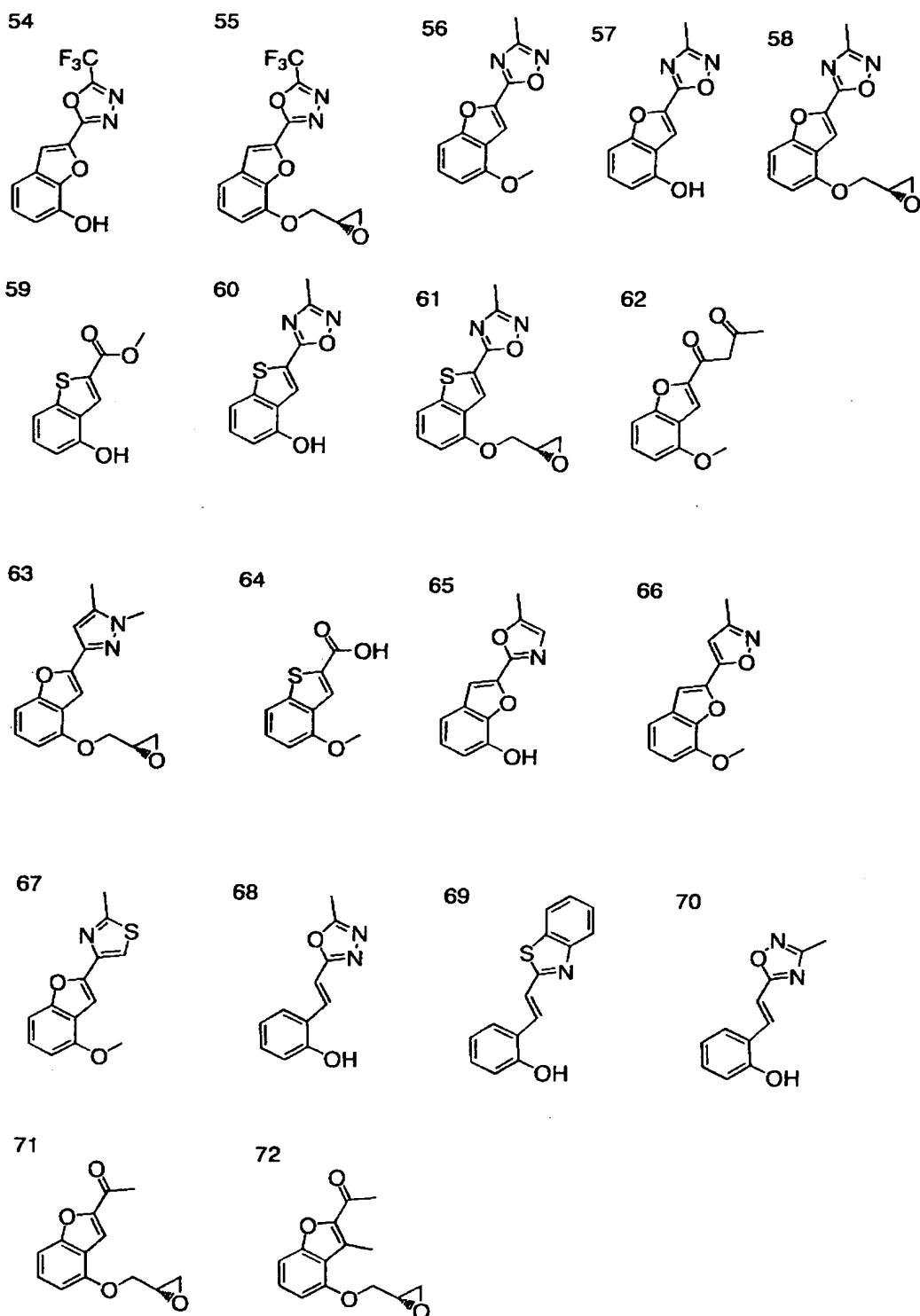
【0 1 3 7】

【化 33】



【0138】

【化 3 4】



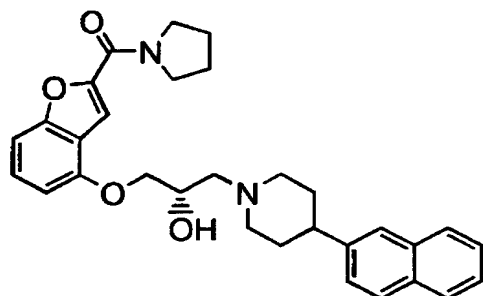
【0 1 3 9】

実施例 1

(S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)ピロリジン

【0140】

【化35】



【0141】

原料合成例1で得られた(S)-1-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)ピロリジン1.2gをメタノール40mlに溶解し、4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.85gを加え、8時間加熱還流した。反応溶液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製したところ表題化合物1.6gを褐色油状物として得た。

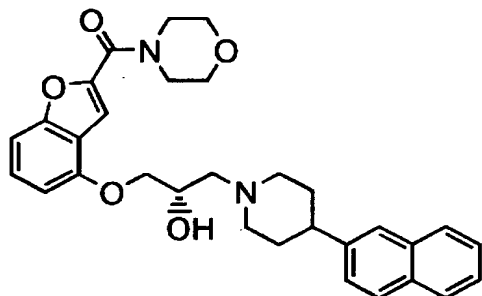
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81-2.20 (m, 8H)、2.22 (t, $J=11.7$, 1H)、2.96-2.56 (m, 1H)、2.62-2.79 (m, 3H)、3.03 (d, $J=10.8$, 1H)、3.22 (d, $J=10.8$, 1H)、4.10-4.28 (m, 3H)、6.73 (d, $J=8.3$, 1H)、7.16 (d, $J=8.3$, 1H)、7.33 (t, $J=8.3$, 1H)、7.35-7.50 (m, 3H)、7.51-7.55 (m, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.81 (d, $J=8.8$, 3H)

実施例2

(S)-4-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)モルホリン

【0142】

【化36】



【0143】

原料合成例2で得た(S)-4-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)モルホリン1.3gをメタノール40mlに溶解し、4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.91gを加え、8時間加熱還流した。反応溶液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製したところ表題化合物1.8gを褐色油状物として得た。

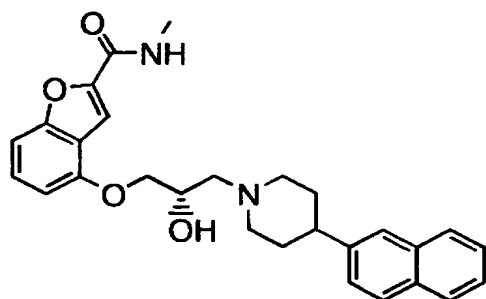
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86-1.99 (m, 4H)、2.21 (t, $J=11.7$, 1H)、2.53 (t, $J=11.2$, 1H)、2.59-2.74 (m, 3H)、3.03 (d, $J=10.8$, 1H)、3.22 (d, $J=10.8$, 1H)、3.70-4.03 (m, 8H)、4.10-4.27 (m, 3H)、6.73 (d, $J=8.3$, 1H)、7.15 (d, $J=8.3$, 1H)、7.33 (t, $J=8.3$, 1H)、7.37-7.41 (m, 3H)、7.49 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.81 (d, $J=8.8$, 3H)

実施例3

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド

【0144】

【化 37】



【0145】

原料合成例 12 で得た (S) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンゾ (b) フラン - 2 - カルボン酸 0.12 g の DMF 溶液 13 ml にメチルアミン塩酸塩 0.18 g、トリエチルアミン 0.1 ml 及びシアノリン酸ジエチル 0.1 ml を加え室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を水中に注ぎ酢酸エチルにて抽出後、油層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製したところ表題化合物 0.05 g を褐色油状物として得た。

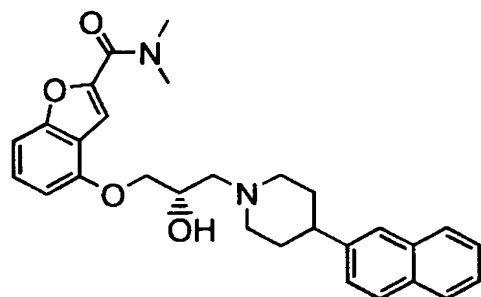
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84-1.97 (m, 4H) 2.20 (t, $J=11.7$, 1H)、2.45-2.55 (m, 1H)、2.59-2.79 (m, 3H)、2.99-3.06 (m, 1H)、3.03 (d, $J=5.3$, 3H)、3.20 (d, $J=9.7$, 1H)、4.11-4.20 (m, 3H)、6.60 (br, 1H)、6.70 (d, $J=8.3$, 1H)、7.08 (d, $J=8.3$, 1H)、7.31 (t, $J=8.3$, 1H)、7.35-7.41 (m, 3H)、7.59 (s, 1H) 7.65 (s, 1H)、7.78 (d, $J=8.8$, 3H)

実施例 4

(S) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - N, N - ジメチルベンゾ (b) フラン - 2 - カルボキサミド

【0146】

【化 38】



【0147】

原料合成例 12 で得た (S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンゾ (b) フラン-2-カルボン酸 0.8 g、ジメチルアミン塩酸塩 0.15 g、トリエチルアミン 0.49 ml 及びシアノリン酸ジエチル 0.33 ml を実施例 3 と同様の反応操作を行ったところ表題化合物 0.61 g を褐色油状物として得た。

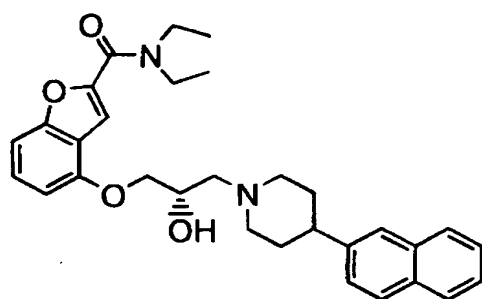
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84-2.00 (m, 4H)、2.22 (t, $J=11.0$, 1H)、2.49-2.55 (m, 1H)、2.65-2.77 (m, 3H)、3.03 (br d, $J=10.7$, 1H)、3.16 (br s, 3H)、3.22 (br d, $J=10.7$, 1H)、3.36 (br s, 3H)、4.14-4.24 (m, 3H)、6.72 (d, $J=8.3$, 1H)、7.16 (d, $J=8.3$, 1H)、7.31 (t, $J=8.3$, 1H)、7.39-7.48 (m, 3H)、7.67 (s, 1H)、7.80 (d, $J=8.8$, 3H)

実施例 5

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ)-N,N-ジエチルベンゾ (b) フラン-2-カルボキサミド

【0148】

【化 39】



【0149】

原料合成例 12 で得た (S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンゾ (b) フラン-2-カルボン酸 0.8 g、ジエチルアミン 0.24 ml 及びシアノリン酸ジエチル 0.5 ml を用い実施例 3 と同様の反応操作を行ったところ表題化合物 0.61 g を褐色油状物として得た。

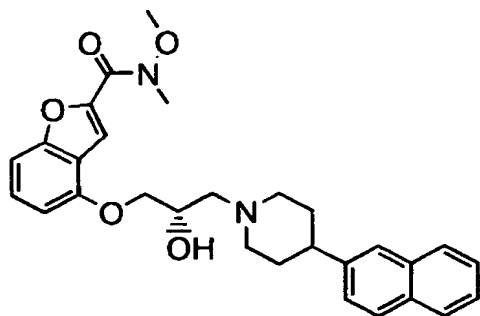
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19-1.40 (m, 6H)、1.82-2.00 (m, 4H)、2.22 (t, $J=12.2$, 1H)、2.49-2.55 (m, 1H)、2.64-2.76 (m, 3H)、3.04 (brd, $J=11.3$, 1H)、3.21 (brd, $J=11.3$, 1H)、3.43-3.70 (m, 4H)、4.12-4.24 (m, 3H)、6.72 (d, $J=8.3$, 1H)、7.14 (d, $J=8.3$, 1H)、7.30 (t, $J=8.3$, 1H)、7.38-7.48 (m, 3H)、7.67 (s, 1H)、7.80 (d, $J=8.3$, 3H)

実施例 6

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルベンゾ (b) フラン-2-カルボキサミド

【0150】

【化 40】



【0151】

原料合成例 12 で得た (S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸 0.8 g、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 0.24 g、トリエチルアミン 1.0 ml 及びシアノリン酸ジエチル 0.27 ml を用い実施例 3 と同様の反応操作を行ったところ表題化合物 0.64 g を褐色油状物として得た。

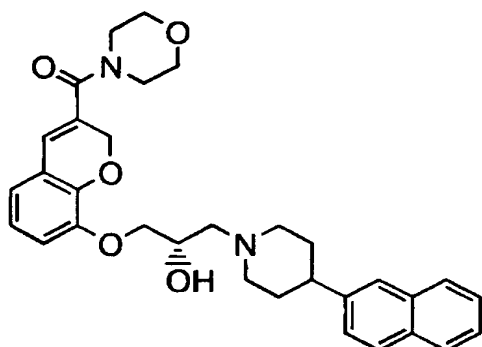
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86-1.99 (m, 4H)、2.22 (t, $J=10.2$, 1H)、2.49-2.53 (m, 1H)、2.63-2.74 (m, 3H)、3.04 (brd, 11.7, 1H)、3.22 (brd, 11.7, 1H)、3.42 (s, 3H)、3.92 (s, 3H) 4.14-4.27 (m, 3H)、6.72 (d, $J=7.8$, 1H)、7.23 (d, $J=7.8$, 1H)、7.34 (t, $J=7.8$, $J=1$ H)、7.38-7.48 (m, 3H)、7.63 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.79-7.82 (m, 3H)

実施例 7

(S)-4-(8-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-2H-クロメン-3-イルカルボニル)モルホリン

【0152】

【化 41】



【0153】

原料合成例 6 で得た (S) - 4 - (8 - グリシジルオキシ - 2 H - クロメン - 3 - イル) モルホリン 3.1 g 及び 4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジン 2.5 g を用い、実施例 1 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 3.5 g を褐色油状物として得た。

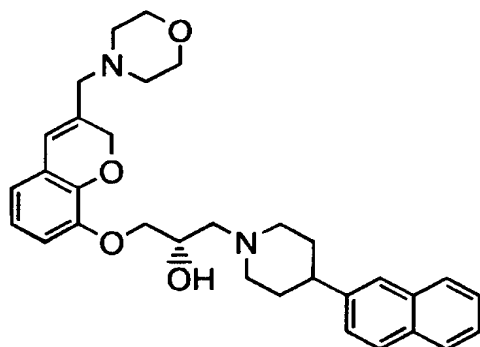
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86-1.99 (m, 4H)、2.21 (t, $J=11.7$, 1H)、2.49-2.56 (m, 1H)、2.63-2.74 (m, 3H)、3.03 (d, $J=11.7$, 1H)、3.22 (d, $J=11.7$, 1H)、3.42 (s, 3H)、3.84 (s, 3H)、4.14-4.27 (m, 3H)、6.72 (d, $J=8.3$, 1H)、7.23 (d, $J=8.3$, 1H)、7.43 (d, $J=8.3$, 1H)、7.44-7.48 (m, 2H)、7.63 (s, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.78-7.82 (m, 3H)

実施例 8

(S) - 4 - (8 - (2 - ヒドロキシ - (3 - (4 - ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - 2 H - クロメン - 3 - イルメチル) モルホリン
マレイン酸塩

【0154】

【化 4 2】



【0155】

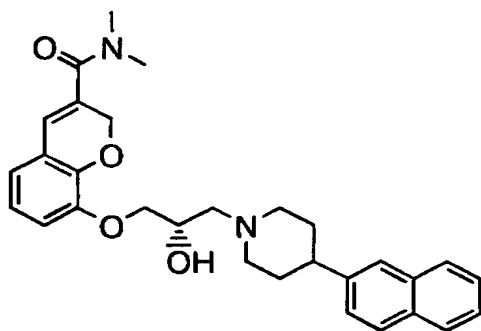
水素化アルミニウムリチウム 0.55 g の THF 懸濁液に塩化アルミニウム 0.63 g を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を 4℃ とし、(S)-4-(8-(2-ヒドロキシ-(3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-2H-クロメン-3-イルカルボニル)モルホリン 2.5 g の THF 50 ml 溶液を滴下した。30 分間攪拌した後、含水 THF を加え室温でさらに 30 分間攪拌した。析出した不溶解物をセライトで濾別した後、溶媒を減圧留去することにより褐色油状物を得た。これをエタノールに溶解しマレイン酸を加え、析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物 1.3 g を淡黄色結晶として得た。融点 164-166℃

実施例 9

(S)-8-(2-ヒドロキシ-(3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジメチル-2H-クロメン-3-カルボキサミド

【0156】

【化 43】



【0157】

原料合成例 8 で得た (S)-8-グリシジルオキシ-N, N-ジメチル-2H-クロメン-3-カルボキサミド 3.2 g 及び 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 1.5 g を用い、実施例 1 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 3.7 g を褐色油状物として得た。

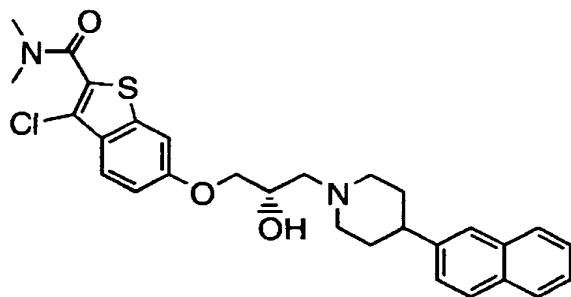
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86-1.96 (m, 4H) 2.19 (t, $J=11.7$, 1H)、2.43-2.55 (m, 1H)、2.59-2.89 (m, 3H)、2.96 (s, 3H)、2.97 (s, 3H)、2.90-3.32 (m, 2H)、4.07-4.32 (m, 3H)、6.61 (s, 1H)、6.73 (d, $J=8.3$, 1H)、6.86 (t, $J=8.3$, 1H)、6.93 (d, $J=8.3$, 1H)、7.35-7.47 (m, 3H)、7.66 (s, 1H)、7.78-7.80 (m, 3H)

実施例 10

(S)-3-クロロ-6-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N, N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド

【0158】

【化 44】



【0159】

原料合成例 14 で得た 3-クロロ-6-グリシジルオキシ-N, N-ジメチルベンゾ (b) チオフェン-2-カルボキサミド 0.6 g と 4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン 0.45 g から実施例 1 と同様の反応操作により表題化合物 0.4 g を得た。

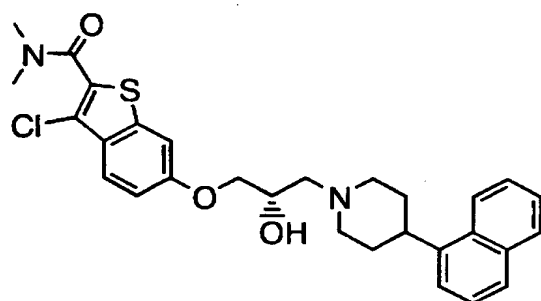
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87-1.96 (m, 3H)、2.05-2.22 (m, 1H)、2.52-2.70 (m, 4H)、3.03-3.22 (m, 10H)、4.08-4.20 (m, 3H)、7.13-7.16 (m, 1H)、7.30 (d, 1H, $J=1.9$)、7.39 (d, 1H, $J=8.8$)、7.43-7.48 (m, 2H)、7.60 (s, 1H)、7.72 (d, 1H, $J=8.3$)、7.77-7.82 (m, 3H, $J=8.3$)

実施例 11

(S)-3-クロロ-6-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N, N-ジメチルベンゾ (b) チオフェン-2-カルボキサミド

【0160】

【化 45】



【0161】

原料合成例 14 で得た 3-クロロ-6-グリシジルオキシ-N, N-ジメチルベンゾ (b) チオフェン-2-カルボキサミド 0.6 g と 4-(ナフタレン-1-イル) ピペリジン 0.45 g を用い実施例 1 と同様反応操作により表題化合物 0.5 g を褐色油状物として得た。

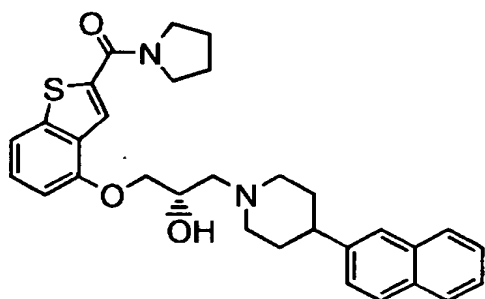
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81-2.33 (m, 3H)、2.30-2.37 (m, 1H)、2.62-2.70 (m, 4H)、3.11-3.17 (m, 8H)、3.21-3.25 (m, 1H)、3.35-3.44 (m, 1H)、4.02-4.15 (m, 2H)、4.18-4.22 (m, 1H)、7.15 (d, 1H, $J=6.8$)、7.30 (s, 1H)、7.40-7.49 (m, 4H)、7.75-7.79 (m, 2H)、7.88 (d, 1H, $J=7.8$)、8.10 (d, 1H, $J=8.3$)

実施例 12

(S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンゾ (b) チオフェン-2-イルカルボニル) ピロリジン 2メタンスルホン酸塩 1水和物

【0162】

【化 46】



【0163】

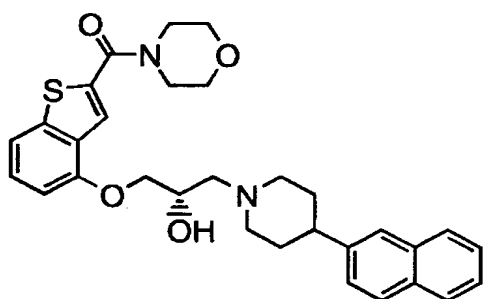
原料合成例 19 で得た 1-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル)ピロリジン 4.0 g と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 2.2 g を用い、実施例 1 と同様の反応操作を行うことにより褐色油状物 4.2 g を得た。これを酢酸エチルに溶解しメタンスルホン酸を加え、析出した結晶を濾取乾燥することにより表題化合物 3.3 g を淡黄色結晶として得た。融点 88-90℃

実施例 13

(S)-4-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル)モルホリン

【0164】

【化 47】



【0165】

原料合成例 18 で得られた (S)-4-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル)モルホリン 1.2 g と 4-(ナフタレン-2

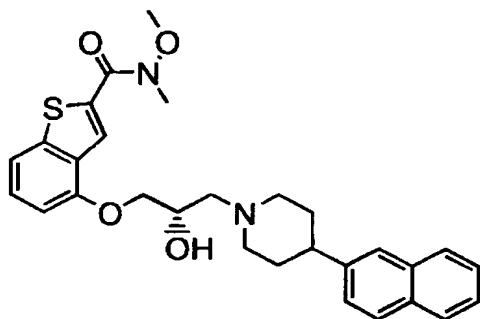
－イル) ピペリジン 1.0 g から実施例 1 と同様の方法により表題化合物 0.7 g を得た。融点 82-86℃

実施例 14

(S) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - N - メトキシ - N - メチルベンゾ (b) チオフェン - 2 - イルカルボキサミド

【0166】

【化 48】



【0167】

原料合成例 20 で得た 4 - グリシジルオキシ - N - メトキシ - N - メチルベンゾ (b) チオフェン - 2 - イルカルボキサミド 1.1 g と 4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジン 0.8 g から実施例 1 と同様の方法により表題化合物 0.8 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86-1.99 (m, 4H)、2.23 (t, 1H, $J=9.8$)、2.47-2.55 (m, 1H)、2.63-2.74 (m, 3H)、3.05 (d, 1H, $J=11.2$)、3.23 (d, 1H, $J=11.2$)、3.43 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、4.11-4.15 (m, 1H)、4.20-4.27 (m, 2H)、6.79 (d, 1H, $J=7.8$)、7.35-7.48 (m, 5H)、7.68 (s, 1H)、7.81 (d, 3H, $J=8.3$)、8.42 (s, 1H)

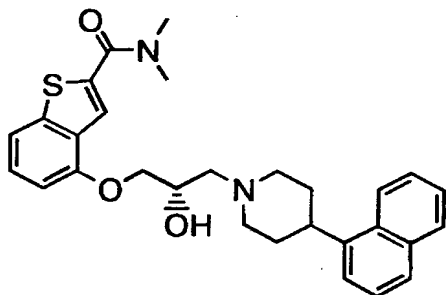
実施例 15

(S) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 1 - イル) ピペリジ

ノ) プロピルオキシ) -N, N-ジメチルベンゾ (b) チオフェン-2-カルボキサミド

【0168】

【化49】



【0169】

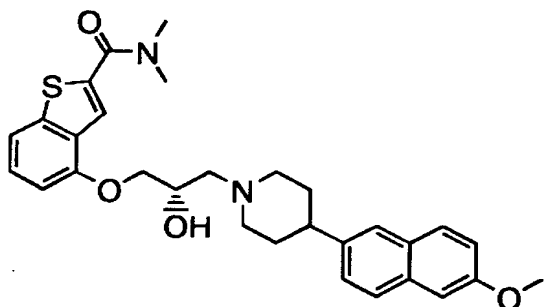
原料合成例 17 で得た (S) -4-グリシジルオキシ-N, N-ジメチルベンゾ (b) チオフェン-2-カルボキサミド 0.5 g と 4-(ナフタレン-1-イル) ピペリジン 0.4 g から実施例 1 と同様の反応操作により表題化合物 0.4 g を淡黄色結晶として得た。融点 97-100℃

実施例 16

(S) -4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) -N, N-ジメチルベンゾ (b) チオフェン-2-カルボキサミド

【0170】

【化50】



【0171】

原料合成例 17 で得た (S) -4-グリシジルオキシ-N, N-ジメチルベン

ゾ (b) チオフェン-2-カルボキサミド 1.7 g と 4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジン 1.5 g から実施例 1 と同様の反応操作により表題化合物 1.2 g を得た。

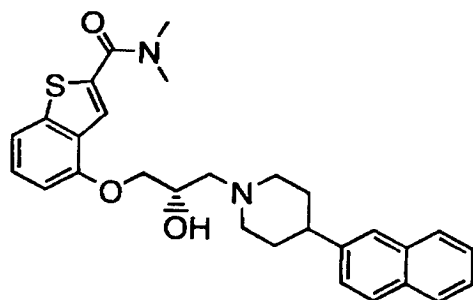
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82-2.00 (m, 3H)、2.07-2.23 (m, 1H)、2.52-2.57 (m, 1H)、2.63-2.75 (m, 3H)、3.02-3.05 (m, 1H)、1.10-3.20 (bs, 6H)、3.91 (s, 3H)、4.09-4.23 (m, 3H)、6.79 (d, 1H, $J=7.9$)、7.11 (s, 1H)、7.14 (d, 1H, $J=2.5$)、7.30-7.37 (m, 2H)、7.44 (d, 1H, $J=7.8$)、7.59 (s, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.74 (s, 1H)

実施例 17

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ)-N,N-ジメチルベンゾ (b) チオフェン-2-カルボキサミド (L)-酒石酸塩

【0172】

【化51】



【0173】

原料合成例 17 で得た (S)-4-グリシジルオキシ-N,N-ジメチルベンゾ (b) チオフェン-2-カルボキサミド 1.2 g と 4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン 0.9 g から実施例 1 と同様の反応操作により褐色油状物 1.9 g を得た。これをエタノールに溶解し、(L)-酒石酸を加え析出した結晶を濾取乾燥することにより表題化合物 1.2 g を白色結晶として得た。融点 173-

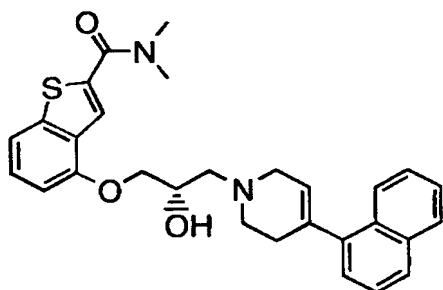
175℃

実施例 18

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド

【0174】

【化52】



【0175】

原料合成例 17 で得た (S)-4-グリシジルオキシ-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド 2.0 g と 4-(ナフタレン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン 2.0 g を用い、実施例 1 と同様の反応操作により表題化合物 0.8 g を得た。

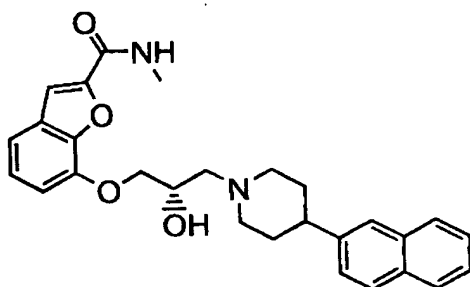
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.63-2.81 (m, 6H)、3.05-3.40 (m, 6H)、2.98-3.02 (m, 1H)、3.41-3.44 (m, 1H)、4.17-4.23 (m, 2H)、4.25-4.33 (m, 1H)、6.25 (s, 1H)、6.79 (d, 1H, $J=7.9$)、7.32 (t, 1H, $J=7.9$)、7.40-7.58 (m, 2H)、7.60 (d, 1H, $J=10.2$)、7.74-7.83 (m, 6H)

実施例 19

(S)-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン)プロピルオキシ)-N-メチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド

【0176】

【化 53】



【0177】

原料合成例 24 で得た (S)-4-(2-(2-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸 1.0 g、メチルアミン 0.15 g、トリエチルアミン 0.63 ml 及びシアノリン酸ジエチル 0.37 ml を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.75 g を褐色油状物として得た。

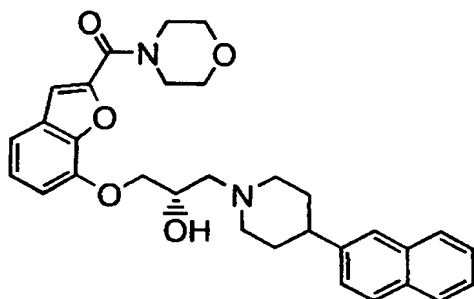
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85-1.97 (m, 4H) 2.20 (t, $J=11.7$, 1H)、2.45-2.55 (m, 1H)、2.59-2.79 (m, 3H)、2.99-3.06 (m, 1H)、3.04 (d, $J=5.3$, 3H)、3.20 (d, $J=9.7$, 1H)、4.07-4.27 (m, 3H)、4.18-4.38 (s, m)、6.82 (br, 1H)、6.94 (d, $J=8.3$, 1H)、7.18 (t, $J=8.3$, 1H)、7.31 (t, $J=8.3$, 1H)、7.37-7.46 (m, 3H)、7.66 (s, 1H)、7.79 (d, $J=8.8$, 3H)

実施例 20

(S)-4-(7-(2-(2-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)モルホリン

【0178】

【化 54】



【0179】

原料合成例 24 で得た (S) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンゾ (b) フラン - 2 - カルボン酸 1.0 g、モルホリン 0.19 g、トリエチルアミン 0.63 ml 及びシアノリン酸ジエチル 0.37 ml を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.60 g を褐色油状物として得た。

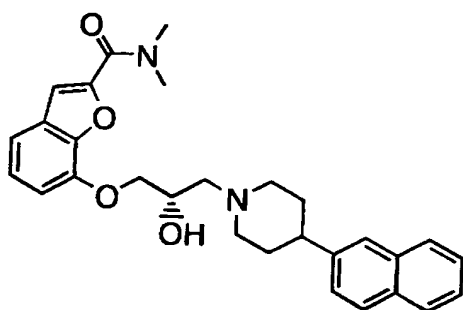
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86-1.99 (m, 4H)、2.22 (t, $J=11.7$, 1H)、2.53-2.58 (m, 1H)、2.59-2.80 (m, 3H)、3.03 (d, $J=10.8$, 1H)、3.23 (d, $J=10.8$, 1H)、3.72-4.03 (m, 8H)、4.20-4.36 (m, 3H)、6.96 (d, $J=8.3$, 1H)、7.22 (t, $J=8.3$, 1H)、7.25 (d, $J=8.3$, 1H)、7.37-7.41 (m, 3H)、7.49 (s, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.81 (d, $J=8.8$, 3H)

実施例 21

(S) - 7 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - N, N - ジメチルベンゾ (b) フラン - 2 - カルボキサミド

【0180】

【化 55】



【0181】

原料合成例 24 で得た (S) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンゾ (b) フラン - 2 - カルボン酸 1.0 g、ジメチルアミン塩酸塩 0.18 g、トリエチルアミン 0.63 ml 及びシアノリン酸ジエチル 0.37 ml を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.60 g を褐色油状物として得た。

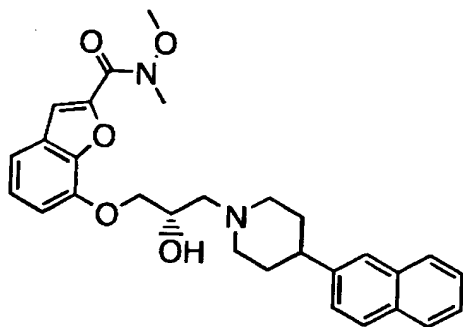
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81 - 2.01 (m, 4H)、2.18 - 2.29 (m, 1H)、2.44 - 2.58 (m, 1H)、2.61 - 2.78 (m, 3H)、2.88 (s, 3H)、2.95 (s, 3H)、3.03 (d, $J=10.8$, 1H)、3.24 (d, $J=10.8$, 1H)、4.20 - 4.37 (m, 3H)、6.95 (d, $J=7.8$, 1H)、7.19 (t, $J=7.8$, 1H)、7.25 (d, $J=7.8$, 1H)、7.31 (s, 1H)、7.38 - 7.48 (m, 3H)、7.66 (s, 1H)、7.80 (d, $J=8.8$, 3H)

実施例 22

(S) - 7 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - N - メトキシ - N - メチルベンゾ (b) フラン - 2 - カルボキサミド

【0182】

【化 56】



【0183】

原料合成例 24 で得た (S) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンゾ (b) フラン - 2 - カルボン酸 1.0 g、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン 0.21 g、トリエチルアミン 0.63 ml 及びシアノリン酸ジエチル 0.37 ml を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.62 g を褐色油状物として得た。

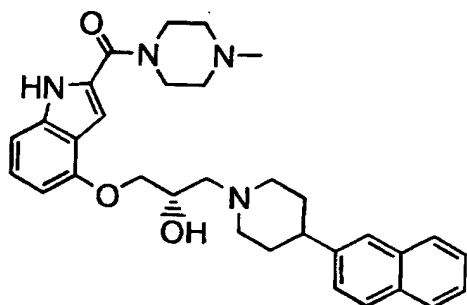
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83 - 2.01 (m, 4H)、2.21 - 2.29 (m, 1H)、2.43 - 2.58 (m, 1H)、2.63 - 2.78 (m, 3H)、3.03 (brd, $J=10.8$, 1H)、3.23 (d, $J=10.8$, 1H)、3.42 (s, 3H)、3.86 (s, 3H)、4.21 - 4.38 (m, 3H)、6.98 (d, $J=7.8$, 1H)、7.20 (t, $J=7.8$, 1H)、7.38 - 7.48 (m, 3H)、7.66 (s, 1H)、7.80 (d, $J=8.8$, 3H)

実施例 23

(S) - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - 1H - インドール - 2 - イルカルボニル) - 4 - メチルピペラジン

【0184】

【化 57】



【0185】

原料合成例 25 で得た (S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸 0.70 g、N-メチルピペラジン 0.16 g、トリエチルアミン 0.44 ml 及びシアノリン酸ジエチル 0.27 ml を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0.65 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73-2.04 (m, 4H)、2.16-2.20 (m, 1H)、2.34 (s, 3H)、2.49-2.79 (m, 7H)、3.03 (d, $J=10.7$, 1H)、3.15-3.36 (m, 5H)、4.10-4.37 (m, 3H)、6.54 (d, $J=8.3$, 1H)、6.93 (s, 1H)、7.00 (d, $J=8.3$, 1H)、7.18 (t, $J=8.3$, 1H)、7.38-7.46 (m, 3H)、7.67 (s, 1H)、7.78 (m, 3H)、9.29 (s, 1H)

実施例 24

(S)-4-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1H-インドール-2-イルカルボニル)モルホリン 塩酸塩

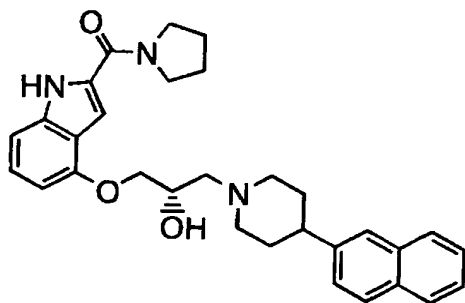
【0186】

O=C1N2CCOCC2C1c3ccccc3OCC[C@H](O)CN4CCCC4c5ccc6ccccc6c5

原料合成例 25 で得た (S) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 0.70 g、モルホリン 0.14 g、トリエチルアミン 0.44 ml 及びシアノリン酸ジエチル 0.27 ml を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより褐色油状物を 0.66 g 得た。これをアセトンに溶解し、1 規程塩酸メタノール溶液を加え、析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物 0.65 g を白色結晶として得た。融点 169 - 171℃

(S) - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピ
ペリジノ) プロピルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イルカルボニル) ピロリ
ジン 3 / 2 塩酸塩

【化 5 9】



原料合成例 25 で得た (S) -4-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン

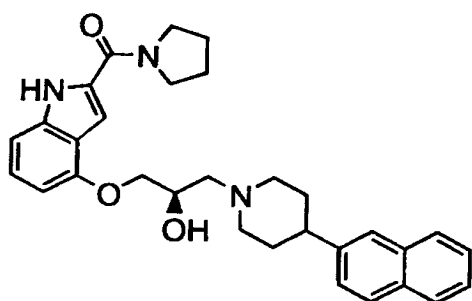
－2－イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) －1 H－インドール－2－カルボン酸 0.70 g、ピロリジン 0.11 g、トリエチルアミン 0.44 ml 及びシアノリン酸ジエチル 0.27 ml 実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0.24 g を白色結晶として得た。融点 158－161℃

実施例 26

(R)－1－(4－(2－ヒドロキシ－3－(4－(ナフタレン－2－イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) －1 H－インドール－2－イルカルボニル) ピロリジン

【0190】

【化60】



【0191】

(R)－グリシジルノシレートより原料合成例 25 と同様の反応操作により得られる (R)－4－(2－ヒドロキシ－3－(4－ナフタレン－2－イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) －1 H－インドール－2－カルボン酸 1.0 g を用い、ピロリジン 0.30 g、トリエチルアミン 3.0 ml 及びシアノリン酸ジエチル 0.30 ml と、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0.54 g を白色結晶として得た。融点 211－212℃

実施例 27

(R)－4－(2－ヒドロキシ－3－(4－(ナフタレン－2－イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) －N,N－ジメチル－1 H－インドール－2－カルボキサミド

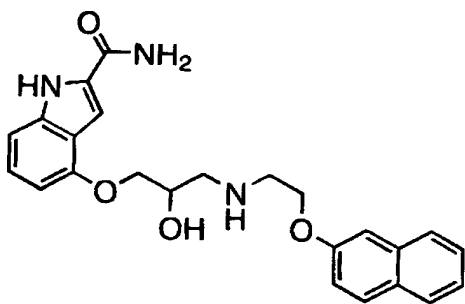
【0192】

CN(C)C(=O)c1c[nH]c2cc(OC[C@H](O)CN3CCCCC3c4ccc5ccccc45)ccc12

(R) - グリシジルノシレートより原料合成例 25 と同様の反応操作により得られる (R) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 1.0 g を用い、ジメチルアミン塩酸塩 0.3 g、トリエチルアミン 3.0 ml 及びシアノリン酸ジエチル 0.3 ml と、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0.24 g を白色結晶として得た。融点 158 - 160 °C

4-(2-ヒドロキシ-3-(2-(2-ナフトキシ)エチルアミノ)プロピル
オキシ)-1H-インドール-2-カルボキサミド

【化 6 2】



4-グリシジルオキシ-1H-インドールカルボキサミド0.70g及び2-(2-ナフトキシ)エチルアミン0.70gを用い、実施例1と同様の反応操作を行うことにより表題化合物0.57gを白色の結晶として得た。融点125

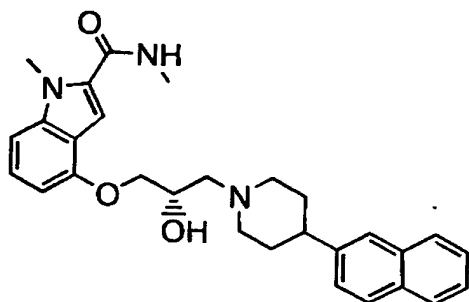
-126℃

実施例 29

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-メチル-N-メチルインドール-2-カルボキサミド

【0196】

【化63】



【0197】

原料合成例 26 で得た (S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-メチルインドール-2-カルボン酸 1.0 g、メチルアミン塩酸塩 0.2 g、トリエチルアミン 1.0 ml、シアノリン酸ジエチル 0.5 ml を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより、黄色油状物質 0.8 g を得た。この油状物にイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、表題化合物 0.5 g を淡黄色結晶として得た。

融点 180-183℃

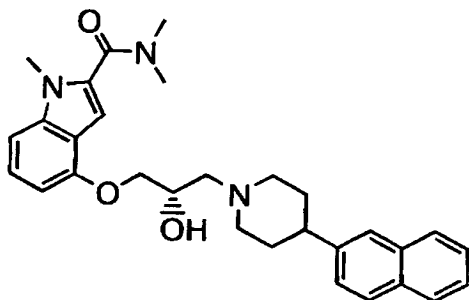
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87-1.96 (m, 4H)、2.19-2.50 (m, 1H)、2.50-2.80 (m, 4H)、2.90-3.20 (m, 4H)、3.21 (m, 1H)、4.04 (s, 3H)、4.14-4.18 (m, 3H)、6.19 (br s, 1H) 6.55 (d, $J=7.8$, 1H)、6.98-7.08 (m, 2H)、7.20-7.22 (m, 1H)、7.38-7.46 (m, 3H)、7.66 (m, 1H)、7.79-7.81 (m, 3H)

実施例 30

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-メチル-N,N-ジメチル-インドール-2-カルボキサミド

【0198】

【化64】



【0199】

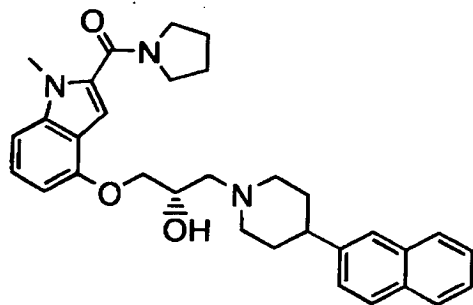
原料合成例26で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-メチル-インドール-2-カルボン酸0.6g、ジメチルアミン塩酸塩0.3g、トリエチルアミン1.0ml、及びシアノリン酸ジエチル0.5mlを用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより表題化合物0.6gを淡黄色結晶として得た。融点146-148℃ ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-1.93 (m, 4H)、2.16-2.20 (m, 1H)、2.50-2.80 (m, 4H)、3.00-3.40 (m, 8H)、3.81 (s, 3H)、4.10-4.30 (m, 3H)、6.54 (d, J=8.4, 1H)、6.77 (s, 1H)、6.96 (d, J=8.3, 1H)、7.18 (dd, J=7.8, 7.8, 1H)、7.24 (s, 1H)、7.36-7.45 (m, 3H)、7.64 (s, 1H)、7.78 (d, J=7.8, 2H)

実施例31

(S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-メチル-インドール-2-カルボニル)ピロリジン

【0200】

【化 65】



【0201】

原料合成例 26 で得た (S)-4-(2-(4-(1-メチル-2-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-メチル-インドール-2-カルボン酸 1.8 g、ピロリジン 0.5 ml、トリエチルアミン 0.5 ml、及びシアノリン酸ジエチル 1.5 mL を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより表記化合物 0.2 g を黄色油状物として得た。

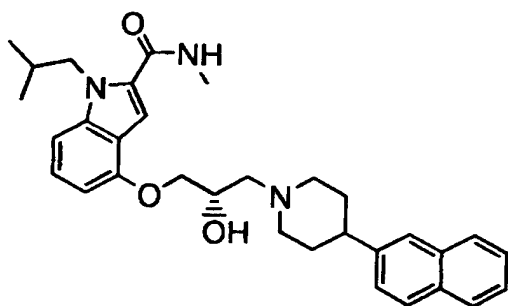
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84-2.04 (m, 9H)、2.23 (m, 1H)、2.50 (m, 1H)、2.66-2.80 (m, 2H)、3.00-3.30 (m, 2H)、3.60-3.80 (m, 4H)、3.92 (s, 3H)、4.00-4.30 (m, 3H)、6.55 (d, $J=7.8$, 1H)、6.89 (s, 1H)、6.99 (d, $J=8.3$, 1H)、7.22 (dd, $J=7.8, 8.3$, 1H)、7.38 (s, 1H)、7.40-7.47 (m, 3H)、7.66 (s, 1H)、7.80 (d, $J=7.3$, 2H)

実施例 32

(S)-4-(2-(4-(1-メチル-2-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸 N-メチルアミド 塩酸塩 1/2 水和物

【0202】

【化 66】



【0203】

原料合成例 27 で得た (S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ)-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸 1.0 g、メチルアミン塩酸塩 0.2 g、トリエチルアミン 0.7 ml、シアノリン酸ジエチル 0.5 ml を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより、黄色油状物 0.8 g を得た。この油状物をイソプロピルエーテル中、1 N 塩酸イソプロピル溶液を加え、析出した結晶を濾取、乾燥し表題化合物 0.7 g を淡黄色結晶として得た。融点 108-110℃

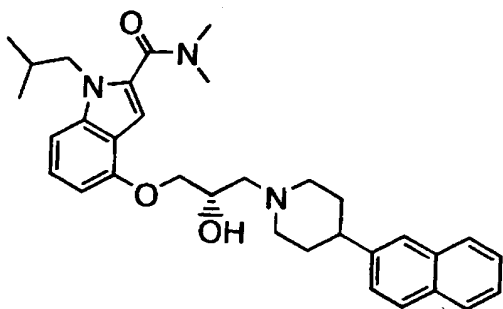
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.10-1.12 (m, 7H)、2.09-2.24 (m, 5H)、2.91 (s, 3H)、3.11-3.60 (m, 4H)、3.84-3.92 (m, 2H)、4.15-4.25 (m, 2H)、4.37 (d, $J=7.4$, 2H)、4.57 (m, 1H)、6.60 (d, $J=7.8$, 1H)、7.09 (d, $J=8.3$, 1H)、7.16-7.22 (m, 2H)、7.43-7.46 (m, 3H)、7.74-7.867 (m, 4H)

実施例 33

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ)-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸 N, N-ジメチルアミド 塩酸塩 1/2 水和物

【0204】

【化 67】



【0205】

原料合成例 27 で得た (S) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - 1 - (2 - メチルプロピル) - インドール - 2 - カルボン酸 1.0 g、ジメチルアミン塩酸塩 0.2 g、トリエチルアミン 0.7 ml、及びシアノリン酸ジエチル 0.5 ml を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0.6 g を淡黄色結晶として得た。融点 108 - 110℃

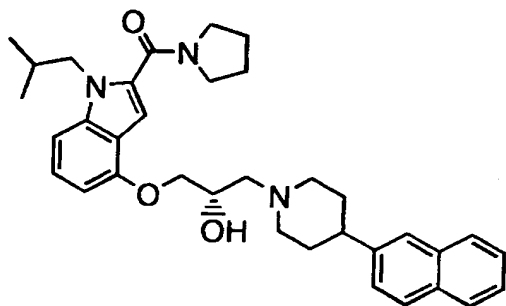
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.10 - 1.12 (m, 7H)、2.03 (m, 1H) 2.10 - 2.30 (m, 4H)、3.00 - 3.40 (m, 8H)、3.40 - 3.60 (m, 2H)、3.80 - 3.95 (m, 2H)、4.12 (d, $J=7.8$, 2H)、4.20 - 4.25 (m, 2H)、4.57 (m, 1H)、6.62 (d, $J=7.8$, 1H)、6.87 (s, 1H)、7.10 (d, $J=8.3$, 1H)、7.17 (dd, $J=7.8, 8.3$ m, 1H)、7.43 - 7.49 (m, 3H)、7.74 - 7.86 (m, 4H)

実施例 34

(S) - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - 1 - (2 - メチルプロピル) - インドール - 2 - カルボニル) ピロリジン 塩酸塩

【0206】

【化 68】



【0207】

原料合成例 27 で得た (S) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - 1 - (2 - メチルプロピル) - インドール - 2 - カルボン酸 1.0 g、ピロリジン 0.2 ml、トリエチルアミン 0.7 ml、シアノリン酸ジエチル 0.5 ml を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0.4 g を淡黄色結晶として得た。融点 104 - 106℃

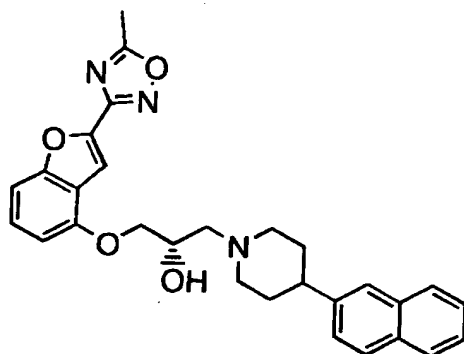
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.79 - 0.81 (m, 7H)、1.91 - 2.14 (m, 9H)、3.00 - 3.40 (m, 4H)、3.60 - 3.80 (m, 6H)、4.15 - 4.25 (m, 4H)、4.57 (m, 1H)、6.61 (d, $J=7.8$, 1H)、6.98 (s, 1H)、7.08 (d, $J=8.3$, 1H)、7.20 (dd, $J=7.8, 8.3$ m, 1H)、7.42 - 7.69 (m, 3H)、7.72 - 7.84 (m, 4H)

実施例 35

(S) - 1 - (2 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾ (b) フラン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール

【0208】

【化 69】



【0209】

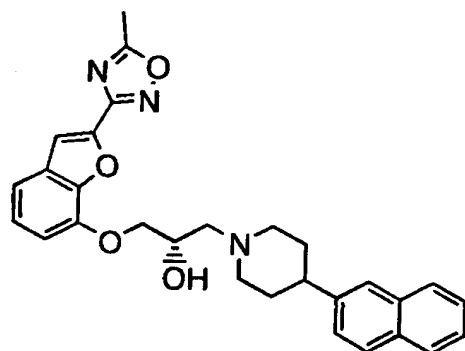
原料合成例 31 で得た (S) - 3 - (4 - グリシジルオキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール 0.45 g 及び 4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジン 0.35 g を用い実施例 3 と同様の反応操作を行ったところ表題化合物 0.65 g を白色結晶として得た。融点 146 - 148℃

実施例 36

(S) - 1 - (2 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾ (b) フラン - 7 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール

【0210】

【化 70】



【0211】

原料合成例 35 で得た (S) - 3 - (7 - グリシジルオキシベンゾ (b) フラ

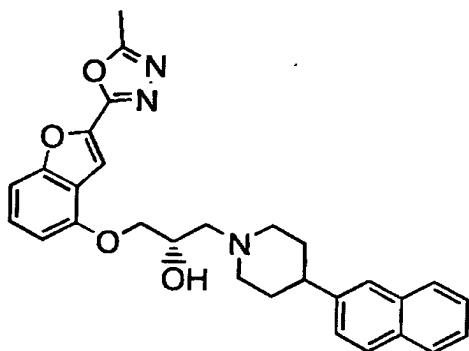
ン-2-イル)-5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール 1.7 g 及び 4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン 1.3 g を用い実施例 1 と同様の反応操作を行ったところ表題化合物 2.0 g を白色結晶として得た。融点 169-170℃

実施例 37

(S)-1-(2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール 塩酸塩

【0212】

【化71】



【0213】

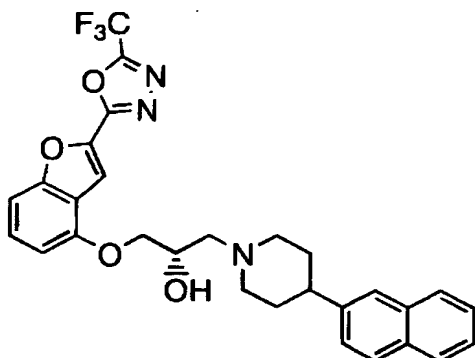
原料合成例 39 で得た (S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール 0.33 g 及び 4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン 0.26 g を用い実施例 1 と同様の反応操作を行ったところ褐色油状物 0.5 g を得た。これを酢酸エチルに溶解し、1 規程塩酸エーテル溶液を加えた。析出した結晶を濾取乾燥することにより表題化合物 0.30 g を淡黄色結晶として得た。融点 158-160℃

実施例 38

(S)-1-(2-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

【0214】

【化 7 2】



【0215】

原料合成例 51 で得た (S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ (b) フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-オキサジアゾール 1.0 g 及び 4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン 0.75 g を用い実施例 1 と同様の反応操作を行ったところ表題化合物 0.5 g を褐色油状物として得た。

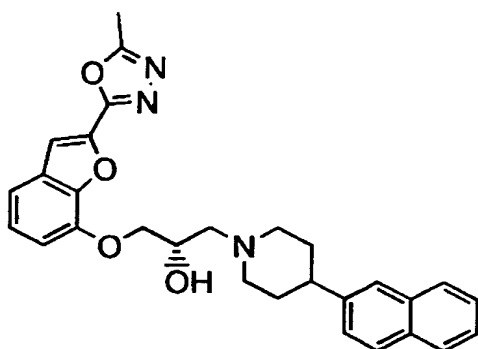
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87-2.00 (m, 4H)、2.23 (t, $J=11.7$, 1H)、2.51-2.58 (m, 1H)、2.63-2.76 (m, 3H)、3.05 (brd, $J=10.3$, 1H)、3.23 (brd, $J=10.3$, 1H)、4.15-4.26 (m, 3H)、6.79 (d, $J=8.3$, 1H)、7.26 (d, $J=8.3$, 1H)、7.39-7.48 (m, 4H)、7.64 (s, 1H)、7.80 (d, $J=8.3$, 4H)

実施例 39

(S)-1-(2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ (b) フラン-7-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

【0216】

【化 73】



【0217】

原料合成例 40 で得た (S) - 2 - (7 - メトキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール 8.0 g の塩化メチレン 100 ml 溶液に、 -8°C で三臭化ホウ素 10 ml を滴下した。氷冷下、1 時間攪拌し反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、7 - ヒドロキシ - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾフランの赤色結晶 6.0 g を得た。このものと (S) - グリシジルノシレート 7.25 g をジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、炭酸カリウム 11 g を加え、 50°C で 2 時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体 6.0 g を得た。この油状成績体と 4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジンをメタノール 50 ml に溶解し、1 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで、表題化合物 3.0 g を淡黄色結晶として得た。融点 $140-142^{\circ}\text{C}$

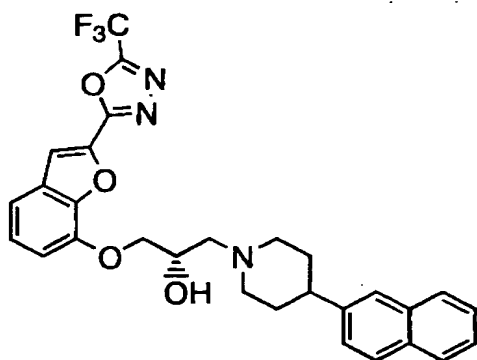
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.77-1.83 (m, 4H)、2.20-2.25 (m, 2H)、2.47-2.66 (m, 3H)、2.62 (s, 3H)、3.04-3.13 (m, 2H)、4.17 (m, 2H)、4.30 (m, 1H)、5.02 (bs, 1H)、7.14 (d, $J=7.8$, 1H)、7.29 (t, $J=7.8$, 1H)、7.34 (d, $J=7.8$, 1H)、7.41-7.48 (m, 3H)、7.70 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.81-7.84 (m, 3H)

実施例 40

(S) - 1 - (2 - (5 - トリフルオロメチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾ (b) フラン - 7 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール

【0218】

【化 74】



【0219】

原料合成例 55 で得た (S) - 2 - (4 - グリシジルオキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール 1.0 g 及び 4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジン 0.80 g を用い実施例 1 と同様の反応操作を行ったところ表題化合物 0.35 g を褐色油状物として得た。

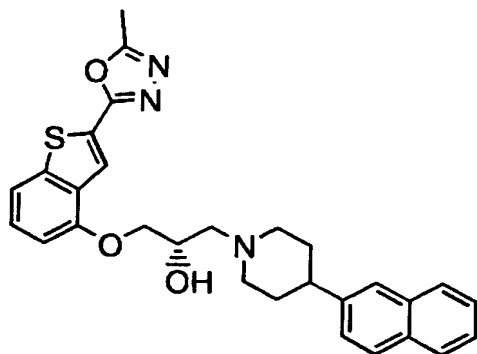
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81-2.00 (m, 4H)、2.21-2.25 (m, 1H)、2.47-2.60 (m, 1H)、2.60-2.79 (m, 3H)、3.07 (d, $J=9.8$, 1H)、3.21-3.30 (m, 1H)、4.23-4.31 (m, 3H)、7.02-7.09 (m, 1H)、7.21-7.36 (m, 3H)、7.40-7.54 (m, 3H)、7.68 (s, 1H)、7.81 (d, $J=7.8$, 1H)

実施例 41

(S) - 1 - (2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾ (b) チオフェン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール

【0220】

【化 75】



【0221】

原料合成例 43 で得た 2-(4-ヒドロキシ(b)ベンゾチオフェン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール 1.4 g と (S)-グリシジルノシレート 1.3 g をジメチルホルムアミド 15 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.5 g を加え、50℃で2時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状物 1.7 g を得た。この油状物および 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノール 20 ml に溶解し、1時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することにより表題化合物 0.36 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.77-1.85 (m, 4H)、2.18-2.25 (m, 2H)、2.49-2.68 (m, 3H)、2.61 (s, 3H)、3.05-3.15 (m, 2H)、4.18 (m, 2H)、4.36 (m, 1H)、5.02 (bs, 1H)、7.01 (d, $J=7.8$, 1H)、7.32 (t, $J=7.8$, 1H)、7.34 (d, $J=7.8$, 1H)、7.41-7.48 (m, 3H)、7.74 (s, 1H)、7.81-7.84 (m, 3H)、8.07 (s, 1H)

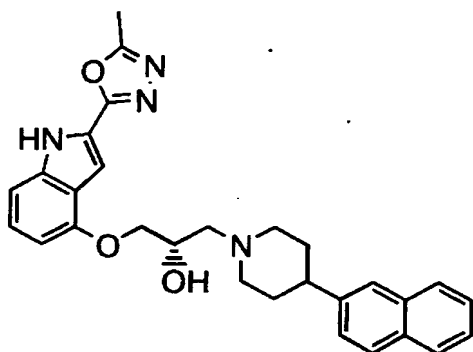
実施例 42

(S)-1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドール-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル))

ピペリジノ)-2-プロパノール

【0222】

【化76】



【0223】

原料合成例45で得た4-ベンジルオキシ-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドール-5,0gをメタノール-ジメチルホルムアミド(3:2)500mlに溶解し、5%-パラジウム炭素0.5gを加えて水素気流下5時間攪拌した。触媒をセライト濾過にて除き、濾液を減圧濃縮した。得られた4-ヒドロキシ-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-インドール-ジメチルホルムアミド溶液に(S)-グリシジルノシレート4gと炭酸カリウム4.2gを加え、50℃で5時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで、黄色結晶1gを得た。この黄色結晶と4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノール10mlに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで、表題化合物0.54gを黄色結晶として得た。融点215-217℃

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.78-1.83 (m, 4H)、2.22-2.25 (m, 2H)、2.51-2.63 (m, 3H)、2.58 (s, 3H)、3.05-3.13 (m, 2H)、4.05 (m, 1H)、4.16

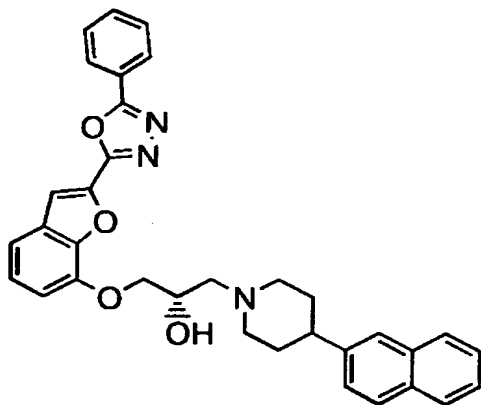
(m, 2H)、4.89 (bs, 1H)、6.58 (d, J=7.8, 1H)、7.04 (d, J=7.8, 1H)、7.13-7.19 (m, 2H)、7.42 (m, 3H)、7.70 (s, 1H)、7.82 (m, 3H)、12.16 (s, 1H)

実施例 43

(S)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-1-(2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-7-イルオキシ)-2-プロパノール

【0224】

【化77】



【0225】

原料合成例 47 で得た 2-(7-メトキシベンゾフラン-2-イル)-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール 3.7 g の塩化メチレン 100 ml 溶液に、-8℃で攪拌しながら三臭化ホウ素 4 ml を滴下した。その後氷冷下で 1 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、7-ヒドロキシ-2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾフランの黄色結晶 2.7 g を得た。これと (S)-グリシジルノシレート 2.6 g をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、炭酸カリウム 2.8 g を加え、50℃で 2 時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体 1.7 g を得た。

この油状成績体と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノール 20 ml に溶解し、1 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで表題化合物 2.3 g を、淡黄色結晶として得た。融点 78-80℃

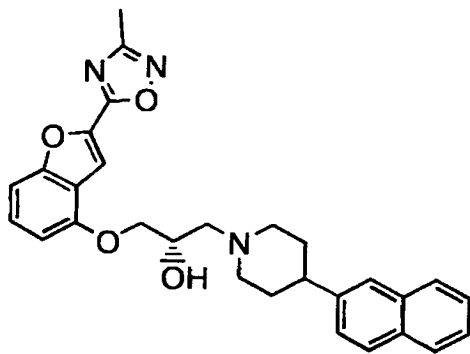
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.77-1.83 (m, 4H)、2.21-2.23 (m, 2H)、2.51-2.66 (m, 3H)、3.05-3.14 (m, 2H)、4.18 (m, 2H)、4.33 (m, 1H)、5.05 (bs, 1H)、7.18 (d, $J=7.8$, 1H)、7.32 (t, $J=7.8$, 1H)、7.38-7.44 (m, 4H)、7.65-7.70 (m, 4H)、7.80-7.84 (m, 3H)、7.90 (s, 1H)、8.18 (m, 2H)

実施例 44

(S)-1-(2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール 塩酸塩

【0226】

【化78】



【0227】

原料合成例 58 で得た (S)-5-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール 0.46 g 及び 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 0.43 g を用い、実施例 1 と同様の反応操作により褐色油状物 1.0 g を得た。これを酢酸エチルに溶解し、1 規程塩

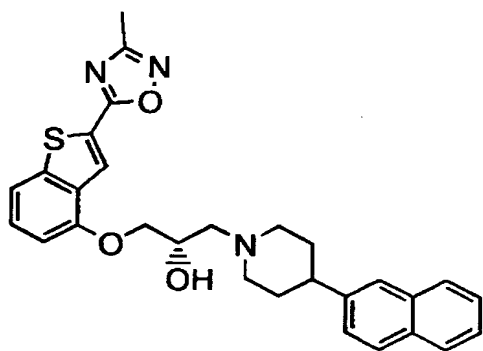
酸エーテル溶液を加え析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物 0.33 g を褐色結晶として得た。融点 216-218℃ (分解)

実施例 45

(S)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-1-(2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンゾ(b)チオフェン-4-イルオキシ)-2-プロパノール

【0228】

【化79】



【0229】

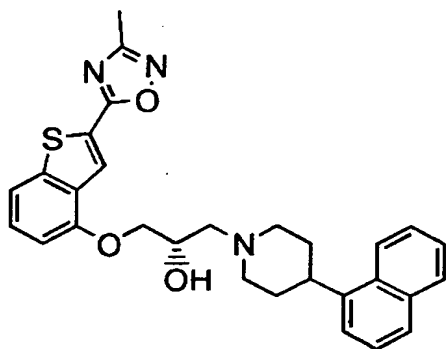
原料合成例 61 で得た (S)-5-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-イル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール 1.5 g 及び 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 1.0 g を用い、実施例 1 と同様の反応操作により表題化合物 1.5 g を褐色結晶として得た。融点 180-182℃

実施例 46

(S)-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジノ)-1-(2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンゾ(b)チオフェン-4-イルオキシ)-2-プロパノール 塩酸塩

【0230】

【化 8 0】



【 0 2 3 1 】

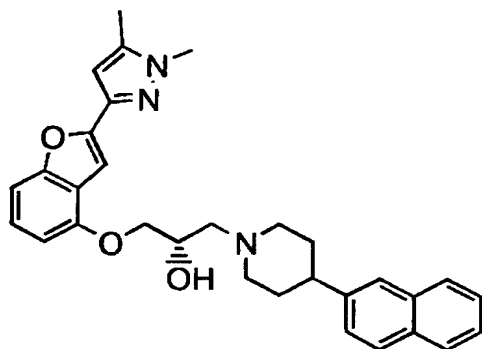
原料合成例 6 1 で得た 5 - (4 - グリシジルオキシベンゾ (b) チオフェン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール 0. 73 g 及び 4 - (ナフタレン - 1 - イル) ピペリジン 1. 0 g を用い、実施例 1 と同様の反応操作により褐色油状物 1. 5 g を褐色結晶として得た。これを酢酸エチルに溶解し、1 規程塩酸エーテル溶液を加え析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物 0. 5 g を淡黄色結晶として得た。融点 235℃ 以上 (分解)

实施例 47

(S) - 1 - (2 - (1, 5 - ジメチルピラゾール - 3 - イル) ベンゾ (b) フ
ラン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) -
2 - プロパノール 1 / 4 水和物

【 0 2 3 2 】

【化 8 1】



【0 2 3 3】

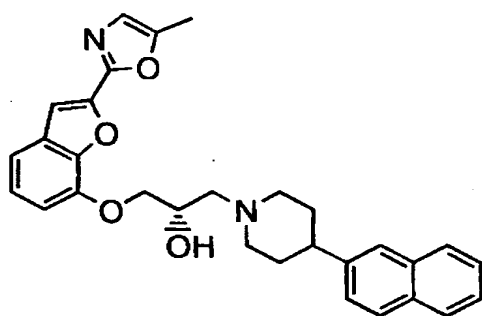
原料合成例 63 で得た (S)-3-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-1,5-ジメチルピラゾール 0.2 g と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 0.15 g から実施例 1 と同様の反応操作により表題化合物 0.16 g を得た。融点 155-157℃

実施例 48

(S)-1-(2-(5-メチルオキサゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-7-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

【0234】

【化82】



【0235】

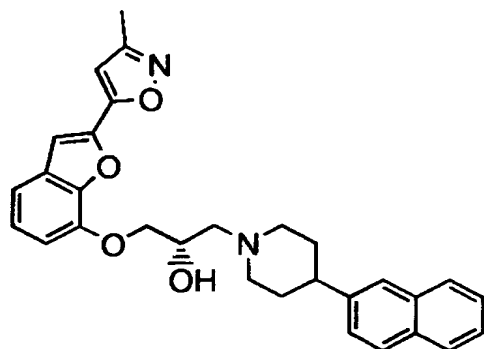
原料合成例 65 で得た 2-(7-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチルオキサゾール 2.0 g 及び (S)-グリシジルノシレート 1.8 g を用い原料合成例 1 と同様の反応操作により (S)-7-グリシジルオキシ-2-(5-メチルオキサゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン 1.5 g を得た。次いで 4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン 0.7 g と実施例 1 と同様の反応操作により表題化合物 0.26 g を得た。融点 147-149℃

実施例 49

(S)-1-(2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ベンゾ(b)フラン-7-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

【0236】

【化 83】



【0237】

原料合成例 66 で得た 5-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール 2.04 g をジクロロメタン 30 ml に溶解し、-40℃ で攪拌しながら三臭化ホウ素 3 ml を滴下した。その後氷冷下で 4 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、5-(7-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチルイソキサゾールの赤色結晶 1.96 g を得た。このものと (S)-グリシジルノシレート 2.5 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 2.48 g を加え、50℃ で 3 時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体 2.38 g を得た。この油状成績体と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノール 20 ml に溶解し、1 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物として、表題化合物 2.93 g を得た。

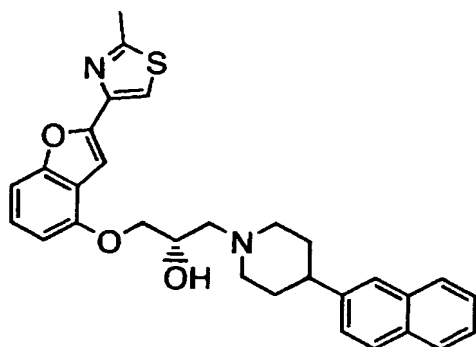
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.93-2.25 (m, 4H)、2.33 (s, 3H)、2.75-3.35 (m, 5H)、3.65 (m, 2H)、4.27 (m, 2H)、4.48 (m, 1H)、5.00 (bs, 1H)、6.91 (s, 1H)、7.11 (d, $J=7.8$, 1H)、7.27 (t, $J=7.8$, 1H)、7.34 (d, $J=7.8$, 1H)、7.45-7.54 (m, 4H)、7.74 (s, 1H)、7.88 (m, 3H)

実施例 50

(S)-1-(2-(2-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンゾフラン(b)-
4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プ
ロパノール

【0238】

【化84】



【0239】

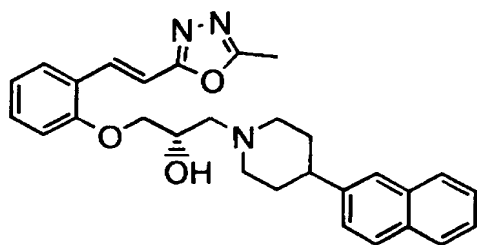
原料合成例 67 で得た 4-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-2-メチルチアゾール 2.7 g 及び三臭化ホウ素 7.5 g を用い原料合成例 5 と同様の反応操作により 4-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-2-メチルチアゾール 2.0 g を黄色結晶として得た。これと (S)-グリシジルノシレート 2.9 g 及び炭酸カリウム 3.1 g を用い原料合成例 2 と同様の反応操作を行い (S)-4-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-2-メチルチアゾール 2.1 g を褐色油状物として得た。この褐色油状物と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 1.5 g を用い実施例 1 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0.3 g を白色結晶として得た。融点 148-150℃

実施例 51

(S)-1-(2-(2-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-
イル)ビニル)フェニルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリ
ジノ)-2-プロパノール

【0240】

【化 85】



【0241】

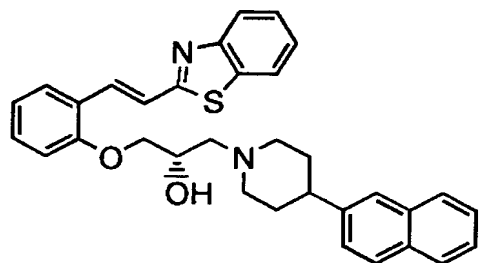
原料合成例 68 で得た、2-(2'-ヒドロキシスチリル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール 1.5 g の DMF 溶液 20 ml に、炭酸カリウム 2.0 g を加え、さらに (S)-グリシジルノシレート 1.9 g を加えた後、40℃ で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し油状物質 1.3 g を得た。この油状物質 1.3 g にメタノール 50 ml を加え、さらに 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 1.0 g を加えて 3 時間加熱環流した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することにより表題化合物 1.0 g を白色結晶として得た。融点 105-106℃

実施例 52

(S)-1-(2-(2-(ベンゾチアゾール-2-イル)ビニル)フェニルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

【0242】

【化 86】



【0243】

原料合成例 69 で得た 2-(2'-ヒドロキシスチリル)ベンゾチアゾール 2.5 g に DMF 溶液 50 ml に、炭酸カリウム 5.0 g を加え、さらに (S)-

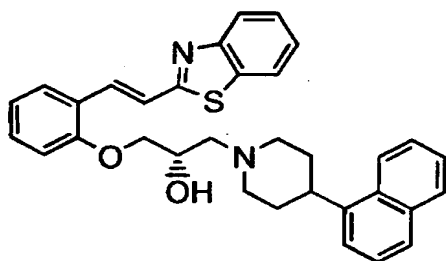
グリシジルノシレート 2.4 g を加えた後、50℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し黄色結晶の (S)-2-(2'-グリシジルオキシ) スチリルベンゾチアゾール 2.7 g を得た。この黄色結晶 1.5 g にメタノール 50 ml を加え、さらに 4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン 1.0 g を加えて3時間加熱環流した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することにより白色結晶 1.3 g を得た。融点 125-127℃

実施例 53

(S)-1-(2-(2-(ベンゾチアゾール-2-イル) ビニル) フェニルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-1-イル) ピペリジノ)-2-プロパノール

【0244】

【化87】



【0245】

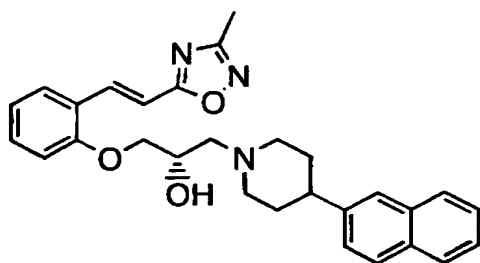
(S)-2-(2'-グリシジルオキシ) スチリルベンゾチアゾール 0.9 g と 4-(ナフタレン-1-イル) ピペリジン 0.6 g を用い、実施例 53 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0.98 g を白色結晶として得た。融点 146-148℃

実施例 54

(S)-1-(2-(2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) ビニル) フェニルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ)-2-プロパノール 塩酸塩

【0246】

【化 88】



【0247】

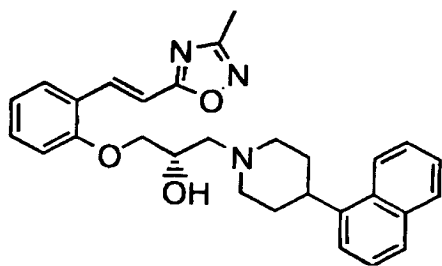
原料合成例 70 で得た 5-(2'-ヒドロキシスチリル)-3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール 2.0 g の DMF 溶液 50 ml に、炭酸カリウム 3.0 g を加え、さらに (S)-グリシジルノシレート 2.6 g を加えた後、50℃ で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮すると油状の (S)-5-(2'-グリシジルオキシ)スチリル-3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール 2.2 g を得た。このうち 1.2 g を用い、メタノール 50 ml に溶解し、4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 1.0 g を加えて 3 時間加熱環流した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、得られた残渣に 1 M 塩酸-メタノール溶液を加え、析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物 1.2 g を白色結晶として得た。融点 184-186℃

実施例 55

(S)-1-(2-(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ビニル)フェニルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール 塩酸塩

【0248】

【化 89】



【0249】

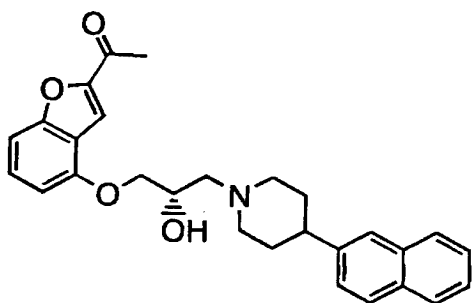
原料合成例 70 で得た 5-(2'-ヒドロキシスチリル)-3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール 1.0 g と 4-(ナフタレン-1-イル) ピペリジン 1.0 g を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0.62 g を白色結晶として得た。融点 227-229℃ (分解)

実施例 56

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンゾ (b) フラン-2-イルメチルケトン マレイン酸塩

【0250】

【化 90】



【0251】

原料合成例 71 で得た (S)-4-グリシジルオキシベンゾ (b) フラン-2-イルメチルケトン 0.52 g 及び 4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン 0.47 g を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより、(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンゾ (b) フラン-2-イルメチルケトン 0.87 g を褐色油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解し、マレイン酸 0.22 g を加え、析出した結晶

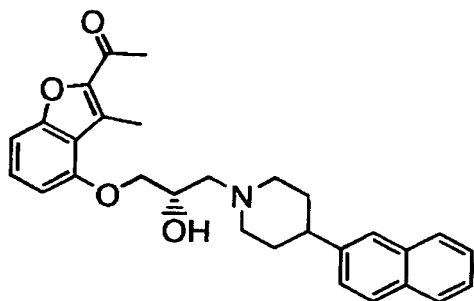
を、イソプロパノール-酢酸エチルにて再結晶することにより、表題化合物 0.76 g を淡黄色結晶として得た。融点 153-155℃

実施例 57

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)
プロピルオキシ)-3-メチルベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン
マレイン酸塩

【0252】

【化91】



【0253】

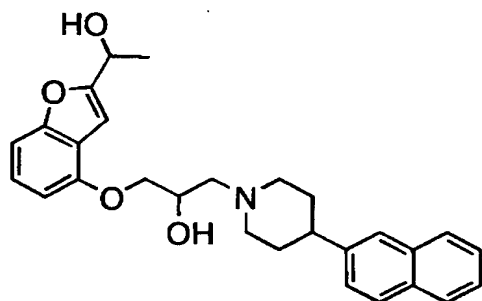
原料合成例 72 で得た (S)-4-グリシジルオキシ-3-メチルベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン 0.60 g 及び 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 0.51 g を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより、(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-3-メチルベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン 1.1 g を褐色油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解し、マレイン酸 0.25 g を加え、析出した結晶を、イソプロパノール-酢酸エチルにて再結晶することにより、表題化合物 0.82 g を淡黄色結晶として得た。融点 163-164℃

実施例 58

1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)
プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イル)エタノール

【0254】

【化 9 2】



【0255】

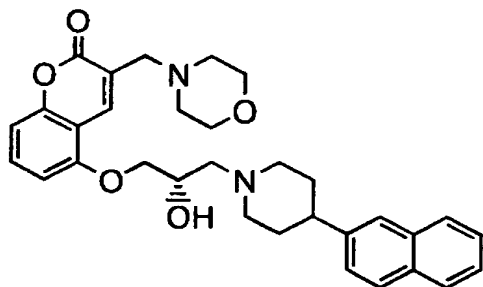
実施例 56 で得た (S)-4-(2-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン 0.30 g メタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 30 mg を室温にて加え、20 分間攪拌した。反応溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去したところ、表題化合物 0.24 g を褐色結晶として得た。融点 143-144℃

実施例 59

(S)-5-(2-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-3-モルホリノメチル-2-クロメノン

【0256】

【化 9 3】



【0257】

5-ヒドロキシ-3-モルホリノメチル-2-クロメノンの赤色結晶 2 g 及び (S)-グリシジルノシレート 2 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、

炭酸カリウム 3 g を加え、50℃で5時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体 1.10 g を得た。この油状成績体と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノール 20 ml に溶解し、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物として、表題化合物 0.63 g を得た。

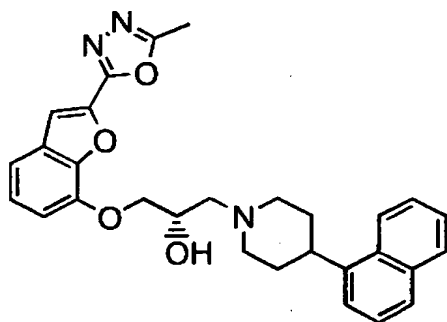
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.09-2.22 (m, 4H)、2.58 (m, 2H)、2.75-3.35 (m, 5H)、3.64 (m, 8H)、4.01 (s, 2H)、4.15 (m, 2H)、4.46 (m, 1H)、5.00 (bs, 1H)、6.99 (m, 2H)、7.46-7.57 (m, 4H)、7.75 (s, 1H)、7.88 (m, 3H)、8.31 (s, 1H)

実施例 60

(S)-1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[b]フラン-7-イルオキシメチル)-2-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジノ)エタノール

【0258】

【化94】



【0259】

7-メトキシ-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾフラン 2 g をジクロロメタン 50 ml に溶解し、-8℃で攪拌しながら三臭化ホウ素 2 ml を滴下した。その後氷冷下で1時間攪拌し、反応液を氷水に

注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、7-ヒドロキシ-2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾフランの赤色結晶1.5 gを得た。これと(S)-グリシジルノシレート2 gをDMF 100 mlに溶解し、さらに炭酸カリウム11 gを加え、50℃で2時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体2 gを得た。この油状成績体と4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノール20 mlに溶解し、1時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することにより、表題化合物1.0 gを淡黄色油状物として得た。

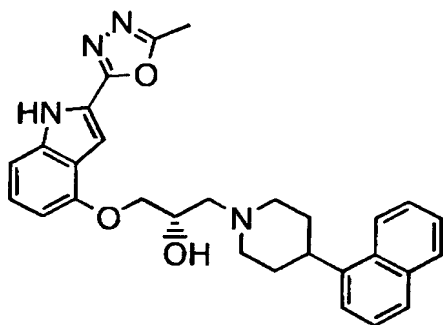
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.77-1.83 (m, 4H)、2.20-2.25 (m, 2H)、2.47-2.66 (m, 3H)、2.62 (s, 3H)、3.04-3.13 (m, 2H)、4.17 (m, 2H)、4.30 (m, 1H)、5.02 (bs, 1H)、7.17 (d, $J=7.8$, 1H)、7.32 (t, $J=7.8$, 1H)、7.40 (d, $J=7.8$, 1H)、7.50-7.58 (m, 4H)、7.74 (s, 1H)、7.81 (d, $J=7.8$, 1H)、7.93 (d, $J=7.8$, 1H)、8.23 (d, $J=7.8$, 1H)

実施例 61

(S)-1-(2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)インドール-4-イルオキシメチル)-2-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジノ)エタノール

【0260】

【化 95】



【0261】

4-ヒドロキシ-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)インドールのジメチルホルムアミド溶液に(S)-グリシジルノシレート2gと炭酸カリウム2gを加え、50℃で5時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで、黄色結晶0.5gを得た。この黄色結晶と4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノール10mlに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することにより、表題化合物0.36gを黄色結晶として得た。融点203-205℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.81-1.86 (m, 4H)、2.33-2.39 (m, 2H)、2.51-2.66 (m, 3H)、2.58 (s, 3H)、3.08-3.16 (m, 2H)、4.05 (m, 1H)、4.16 (m, 2H)、4.92 (bs, 1H)、6.58 (d, $J=7.8$, 1H)、7.05 (d, $J=7.8$, 1H)、7.13-7.19 (m, 2H)、7.41-7.56 (m, 4H)、7.75 (d, $J=7.8$, 1H)、7.90 (d, $J=7.8$, 1H)、8.14 (d, $J=7.8$, 1H)、12.16 (s, 1H)

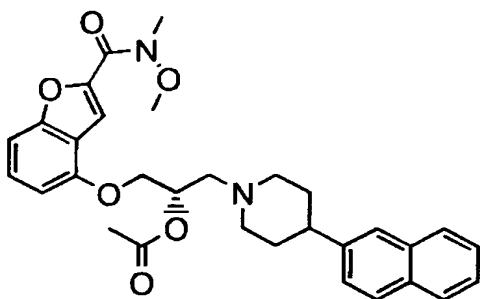
実施例 62

(S)-4-(2-アセトキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルベンゾ(b)フラン-2-カ

ルボキサミド マレイン酸塩

【0262】

【化96】



【0263】

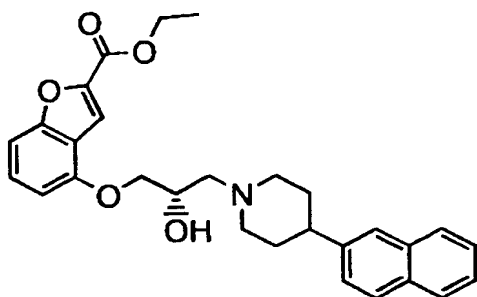
実施例6で得た (S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド 0.40 g をピリジン 20 ml に溶解し、室温にて無水酢酸 10 ml を加え、一昼夜放置した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することにより、(S)-4-(2-アセトキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド 0.34 g を褐色油状物として得た。これをエタノールに溶解し、マレイン酸 0.10 g を加え析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物 0.25 g を淡黄色結晶として得た。融点 125-127℃

実施例 63

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸エチルエステル

【0264】

【化 97】



【0265】

(S)-4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸エチルエステル3.3gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン2.7gを用い、実施例1と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物5.1gを褐色油状物として得た。

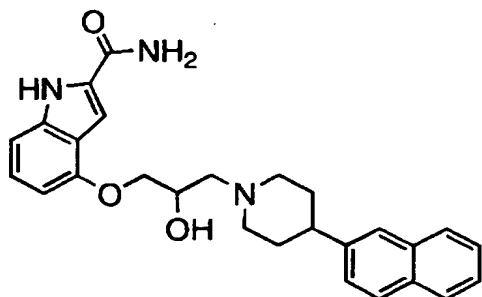
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (t, $J=7.3$, 3H)、1.87-1.99 (m, 4H)、2.20 (t, $J=3.1$, 1H)、5.0-5.4 (m, 1H)、2.63-2.74 (m, 3H)、3.05 (brd, $J=10.7$, 1H)、3.23 (brd, $J=11.2$, 1H)、4.13-4.25 (m, 3H)、4.45 (q, $J=7.3$, 2H)、6.72 (d, $J=8.3$, 1H)、7.21 (d, $J=8.3$, 1H)、7.35-7.49 (m, 4H)、7.67 (s, 1H)、7.68 (d, $J=6.3$, 1H)、7.81 (d, $J=8.3$, 3H)

実施例64

4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)インドール-2-カルボキサミド

【0266】

【化 98】



【0267】

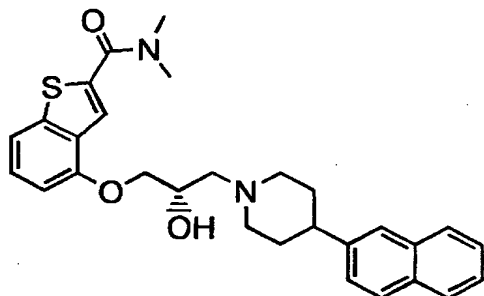
4-グリシジルオキシ-2-インドール 1.8 g および 4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン 1.4 g を用い、実施例 1 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 1.8 g を白色結晶として得た。融点 200-202℃

実施例 65

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ)-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド L-酒石酸

【0268】

【化 99】



【0269】

4-(グリシジルオキシ) ベンゾ(b)チオフェン-2-イル-N,N-ジメチルカルボキサミド 3.5 g および 4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン 2.0 g を用い、実施例 1 と同様の反応操作を行うことにより油状物を 2.5 g 得た。これを、L-酒石酸 2.0 g のエタノール溶液に溶解し、析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物 1.4 g を白色結晶として得た。融点 173

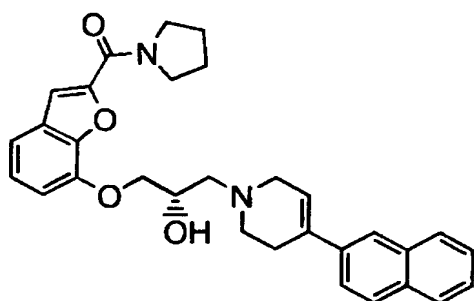
-175℃

実施例 66

(S)-1-(7-(2-ヒドロキシ-3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)ピロリジン

【0270】

【化100】



【0271】

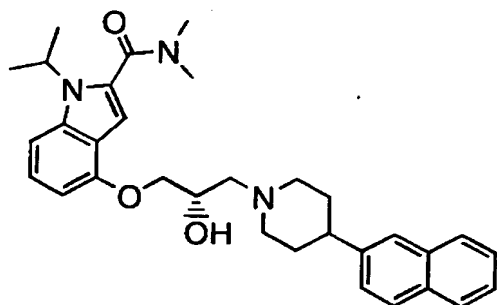
(S)-1-(7-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)ピロリジン 2.1 g および 3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン 1.8 g を用い、実施例 1 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 2.8 g を白色結晶として得た。融点 114-116℃

実施例 67

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペリジン)プロピルオキシ)-1-イソプロピル-N,N-ジメチルインドール-2-カルボキサミド

【0272】

【化 101】



【0273】

(S)-4-(2-ヒドロキシ-(3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-イソプロピルインドール-2-カルボン酸 2.5 g、ジメチルアミン塩酸塩 0.63 g、トリエチルアミン 2.1 ml、シアノリン酸ジエチル 0.93 ml を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 2.0 g を黄色油状物質としてを得た。

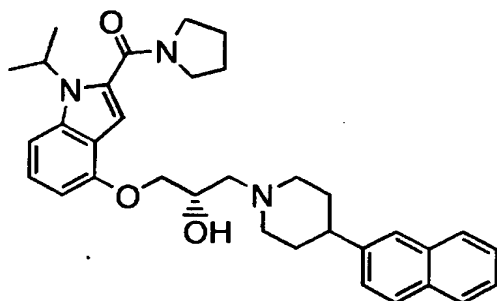
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (d, $J=6.8$, 6H)、1.94-1.97 (m, 4H)、2.24 (t, $J=3.1$, 1H)、2.44-2.54 (m, 1H)、2.61-2.76 (m, 3H)、3.05 (brd, $J=10.7$, 1H)、3.15 (s, 6H)、3.23 (brd, $J=11.2$, 1H)、4.13-4.29 (m, 3H)、4.79 (q, $J=6.8$, 1H)、6.54 (d, $J=6.8$, 1H)、6.67 (s, 1H)、7.13-7.15 (m, 2H)、7.38-7.46 (m, 3H)、7.66 (s, 1H)、7.79 (d, $J=8.3$, 3H)

実施例 68

(S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-(3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-イソプロピルインドール-2-カルボニル)ピロリジン マレイン酸塩

【0274】

【化 1 0 2】



【0 2 7 5】

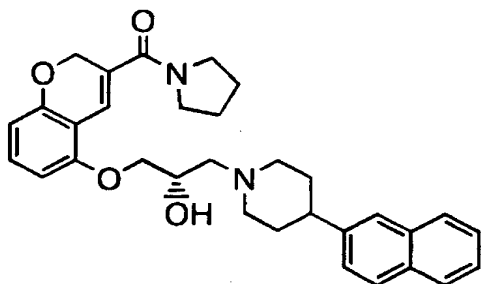
(S) - 4 - (2 - ヒドロキシ - (3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - 1 - イソプロピルインドール - 2 - カルボン酸 2. 5 g、ピロリジン 0. 44 g、トリエチルアミン 2. 1 ml、シアノリン酸ジエチル 0. 93 ml を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより褐色油状物を 2. 1 g 得た。これを、エタノールに溶解しマレイン酸 0. 4 g を加え、析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物 1. 2 g を淡黄色結晶として得た。融点 154 - 155℃

实施例 69

(S) - 1 - (5 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピ
ペリジン - 1 - イル) プロピルオキシ) クロメン - 3 - イルカルボニル) ピロリ
ジン

【0 2 7 6】

【化 1 0 3】



【0 2 7 7】

1 - (5 - ヒドロキシクロメン - 3 - イルカルボニル) ピロリジンの赤色結晶

2.0 g と (S) - グリシジルノシレート 2.0 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 3 g を加え、50℃で3時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体 3.27 g を得た。この油状成績体と 4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノール 20 ml に溶解し、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することにより表題化合物 0.12 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.91-2.02 (m, 8H)、2.17 (m, 2H)、2.48-2.70 (m, 3H)、2.96 (m, 1H)、3.15 (m, 1H)、3.54 (m, 4H)、3.73 (bs, 1H)、4.00-4.13 (m, 3H)、4.87 (s, 2H)、6.47 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H)、6.50 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H)、7.11 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H)、7.16 (s, 1H)、7.37 (m, 3H)、7.64 (s, 1H)、7.78 (m, 3H)

上記実施例と同様にして以下の化合物を合成することができる。

実施例 70

(S) - 1 - (2 - (5 - メチルオキサゾール-2-イル) - 1H-インドール-4-イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール

実施例 71

(S) - 1 - (2 - (5 - メチルオキサゾール-2-イル) - 1H-インドール-4-イルオキシ) - 3 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール

実施例 72

(S) - 1 - (2 - (5 - メチルオキサゾール-2-イル) - 1H-インドール-4-イルオキシ) - 3 - (4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール

実施例 73

(S)-1-(2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドール-4-イルオキシ)-3-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ)-2-プロパノール

実施例 74

(S)-1-(2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドール-4-イルオキシ)-3-(4-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジノ)-2-プロパノール

実施例 75

(S)-1-(2-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インドール-4-イルオキシ)-3-(4-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジノ)-2-プロパノール

実施例 76

(S)-1-(2-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-4-イルオキシ)-3-(4-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジノ)-2-プロパノール

実施例 77

(S)-1-(2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-1H-インドール-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

実施例 78

(S)-1-(2-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-インドール-4-イルオキシ)-3-(4-(4-メチルフェニル)ピペリジノ)-2-プロパノール

実施例 79

(R)-1-(2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドール-4-イルオキシ)-3-(4-(4-メチルフェニル)ピペリジノ)-2-プロパノール

実施例 80

(S)-1-(2-(5-メチルオキサゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン

- 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) - 2 -
プロパノール

実施例 8 1

(S) - 1 - (2 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) ベンゾ (b) フラン
- 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ピペリジノ) -
2 - プロパノール

実施例 8 2

(S) - 1 - (2 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) ベンゾ (b) フラン
- 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジノ) - 2 - プ
ロパノール

実施例 8 3

(S) - 1 - (2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)
ベンゾ (b) フラン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピ
ペリジノ) - 2 - プロパノール

実施例 8 4

(R) - 1 - (2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)
ベンゾ (b) フラン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル)
ピペリジノ) - 2 - プロパノール

実施例 8 5

(S) - 1 - (2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ベンゾ (b) フラ
ン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) - 2
- プロパノール

実施例 8 6

(S) - 1 - (2 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ベンゾ (b) フラン -
4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) - 2 - プ
ロパノール

実施例 8 7

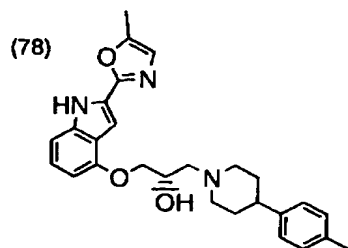
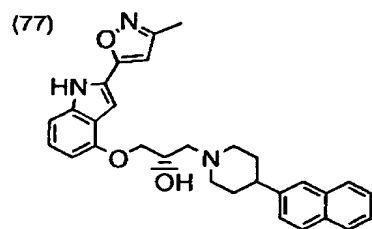
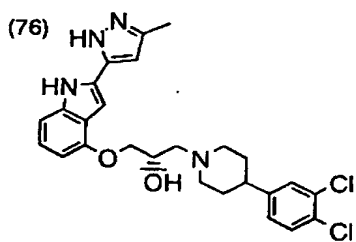
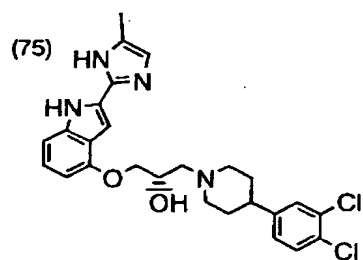
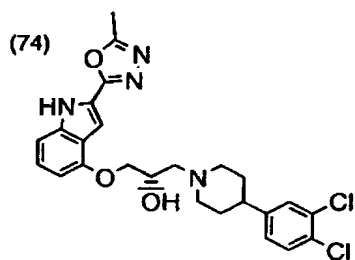
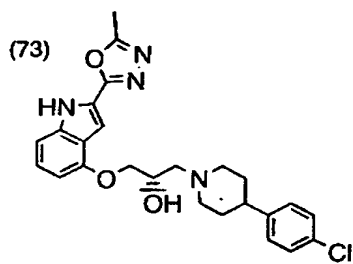
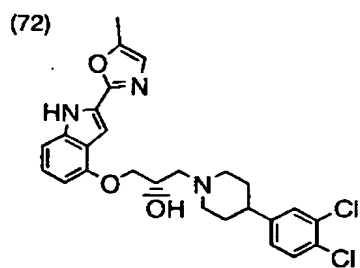
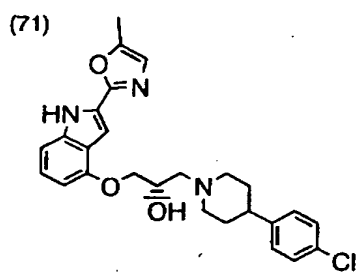
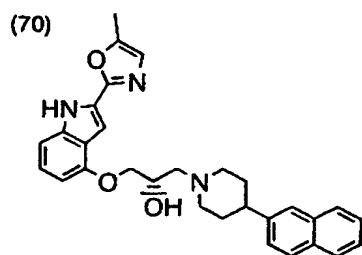
(S) - 1 - (2 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール -
4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) - 2 - プ

ロパノール

上記実施例 70～87 の化合物の構造式は化 104、化 105 の通りである。

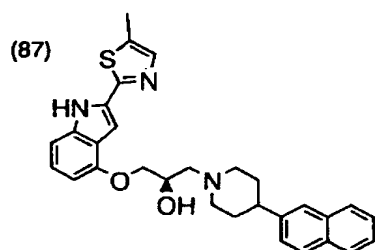
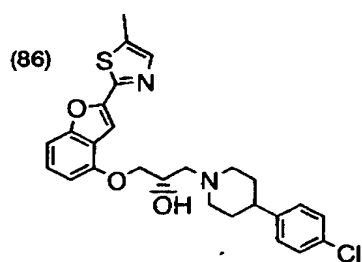
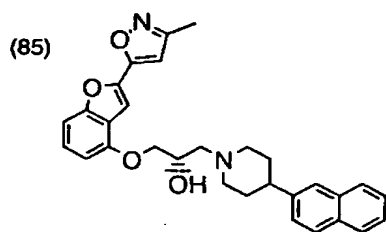
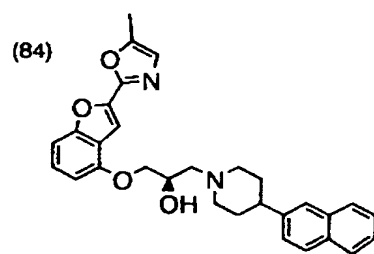
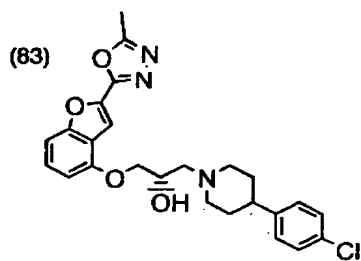
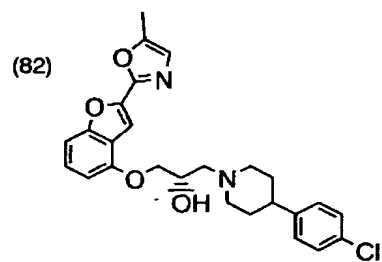
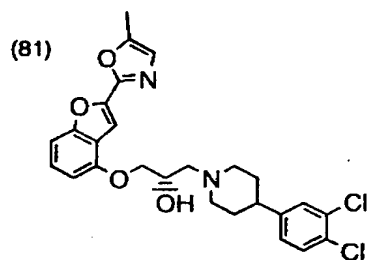
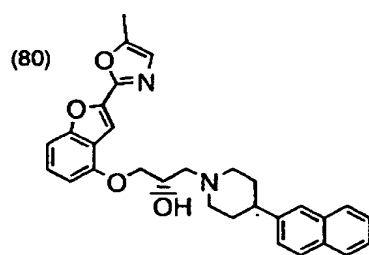
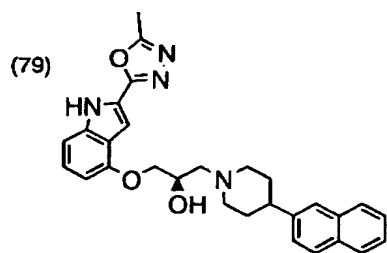
【0278】

【化 104】



【0279】

【化 105】



【0280】

製劑処方例 1

本発明化合物のうち一般式 (I) で表される化合物 50 mg を乳糖 98 mg と トウモロコシデンプン 45 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 3 mg と 練合機 中で十分に練合する。練合物を 200 メッシュの櫛に通し、50℃で乾燥し、さ らに 24 メッシュの櫛に通す。タルク 3 mg およびステアリン酸マグネシウム 1 mg と混合し、直径 9 mm の杵を用いて重量 200 mg の錠剤を得る。この錠剤 は必要に応じ、糖衣またはフィルムコート処理することができる。

【0281】

実験例 1 : 5-HT_{1A} 受容体結合試験

M. D. Hall らの方法 (J. Neurochem. 44, 1685-1696 (1985)) に準じて試験を行った。

凍結保存しておいたラット海馬を湿重量の 20 倍容の 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 中でホモジナイズし、ホモジネートを 500 × g で 10 分間遠心した。その上清を 40000 × g で 10 分間遠心し、沈渣を 37℃で 10 分間インキュベートした後、40000 × g で 10 分間遠心した。さらに、沈渣に 20 倍容の 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) を加えてホモジナイズし、再度 40000 × g で 10 分間遠心した。沈渣に 100 倍容の 1 mM MnCl₂ を含む 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) を加えてホモジナイズしたものを膜液とした。96 well のプレートに 25 ml の被験物質溶液を加え、25 ml の (³H)-8-OH-DPAT 溶液 (最終濃度 2 nM) を加え、37℃でプレインキュベーションしておいた膜液を 0.45 ml 加えて、37℃で 12 分間インキュベーションした。終了後、反応液を GF/B ガラスフィルターで濾過し、50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) で 5 回フィルターを洗浄した。フィルターに残った放射能を Top Count にて測定した。全結合測定用には 0.005 N 塩酸 25 ml を、また非特異的結合測定用には 25 ml の WAY-100635 (最終濃度 1 M) を被験物質の代わりに加えたものを用いた。なお、全結合または非特異的結合の測定は quadruplicate、被験物質の測定は duplicate で行った。

IC₅₀ 値を 2 点補補間法を用いて算出し、それぞれの試験の K_d 値から下記の式を用いて K_i 値を計算した。

$$K_i = IC_{50} / (1 + C / K_d)$$

IC_{50} : 50%結合阻害濃度、 C : リガンドの濃度

【0282】

実験例2: 5-HTトランスポーター結合試験

Habert, E. らの方法 (Eur. J. Pharmacol., 118; 107-114 (1985)) に準じて試験を行った。

ラット大脳皮質を氷冷した 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 中でポリトロンでホモジナイズする。1000×g、10分、4℃の遠心操作を行い、上清を別の遠心管に移す。40000×g、20分、4℃の遠心操作を行い、沈渣に 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) を加え懸濁する。37℃で10分インキュベート後、40000×g、20分、4℃の遠心操作を行い、120 mmol/L NaCl、5 mmol/L KCl を含む 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) に懸濁する。(脳湿重量の100倍に希釈) これを膜液とした。結合阻害試験には終濃度 0.2 nmol/L に調製した (3H) パロキセチンと 25℃で90分間プラスチック試験管内で反応させる。全結合としては溶媒を、非特異的結合には終濃度 10 μmol/L のフルボキサミンを用いる。セルハーベスタを用い、0.1% ポリエチレンイミン処理した GF/B ガラスフィルターに濾過して反応終了させ、氷冷した 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 3 mL で3回洗浄する。β plate にて放射能活性を測定した。

実験例1、2の結果、本発明化合物の 5-HT_{1A} 受容体結合試験および 5-HTトランスポーター結合試験に対する両 K_i 値は、0.1~100 nM 以下を示した。

【0283】

実験例3: 体温低下拮抗作用

8-OH-DPAT による体温低下に対する被検化合物の拮抗作用より、被検化合物の脳内移行性を証明すると共に、被検化合物が 5-HT_{1A} 受容体に対してアゴニストとして作用するのか、アンタゴニストとして作用するのかを判別した。ddY 系雄性マウスの直腸温を、デジタル式サーミスター温度計 (KN-91

、夏目製作所）を用い測定した（前値）。その後、被検化合物を経口あるいは非経口投与し、一定時間後に 8-OH-DPAT 1mg/kg を皮下投与し、30分後に直腸温（後値）を測定した。

実験例 3 の結果、本発明化合物は 0.1～100mg/kg の経口投与によって、8-OH-DPAT で引き起こされる体温低下に拮抗することにより、5-HT_{1A} 受容体に対してアンタゴニストであり、また、このことから本発明化合物のバイオアベイラビリティおよび脳内移行性が優れていることが示唆された。

【0284】

実験例 4：強制水泳試験

被験物質を ddY 系雄性マウスに経口あるいは非経口投与し、一定時間後にマウスを水槽内（材質：塩化ビニール、色：黒、内径：10cm、高さ：25cm、水深：15cm、水温：25℃）に入れ、6分間のテスト試行を行った。動物の動きを水槽の真上に設置した CCD カメラを介してビデオに記録し、画像解析システム／強制水泳解析プログラム（（株）ニューロサイエンス：Video image motion analyzer (AXIS series) / (TARGET/7M)）を用いて、水泳開始 2～6 分の 4 分間の無動時間の解析を行った。

実験例 4 の結果、従来の SSRI が作用発現に数日かかるのに対し、本発明化合物は、単回の 0.1～100mg/kg 経口投与によって、有意に無動時間を短縮させた。このことより、本発明化合物は従来の SSRI に比べ、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬と成りえることが示唆された。

【0285】

【発明の効果】

本発明化合物は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬として有用であり、また 5-HT によって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、脅迫性障害 (OCD)、パニック障害、社会不安障害 (social phobia)、季節性感情障害 (seasonal affective disorder)、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害 (PTSD)、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障

害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディスオーダー (feeding disorders)、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心脈管系における異常、ドラッグの濫用等の治療においても有用である。

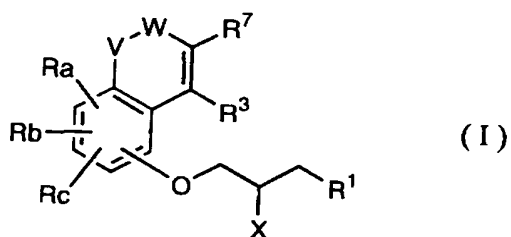
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 5-HT_{1A}受容体に対し高い親和性と5-HT再取り込みの阻害作用を併せ持ち、抗うつ作用発現の速い抗うつ薬等を提供することを目的とする。

【解決手段】 一般式

【化1】



(式中、各記号の定義は明細書中に記載した通りである。)

により表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000006725]

1. 変更年月日 1990年 8月15日
[変更理由] 新規登録
住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
氏 名 吉富製薬株式会社
2. 変更年月日 2000年 4月 1日
[変更理由] 名称変更
住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
氏 名 ウェルファイド株式会社
3. 変更年月日 2001年10月 1日
[変更理由] 名称変更
住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
氏 名 三菱ウェルファーマ株式会社
4. 変更年月日 2001年10月 1日
[変更理由] 住所変更
住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
氏 名 三菱ウェルファーマ株式会社